

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Brachytherapie

Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam

DISSERTATION

Retrospektive Analyse von Patienten mit Hirnmetastasen

Bestrahlungstherapie im Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von Fabian Sprenger aus Potsdam

Datum der Promotion: 08.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung:</b>	<b>8</b>
1.1	Charakterisierung der Tumorerkrankungen mit zerebraler Metastasierung . . . . .	8
1.1.1	Allgemein . . . . .	8
1.1.2	Ätiologie . . . . .	9
1.1.3	Epidemiologie . . . . .	10
1.1.4	Symptomatik . . . . .	10
1.1.5	Diagnostik . . . . .	11
1.1.6	Therapie . . . . .	13
1.1.7	Prognose . . . . .	14
1.2	Maligne Neoplasien . . . . .	15
1.2.1	Das Bronchialkarzinom . . . . .	17
1.2.2	Das Mammakarzinom . . . . .	19
1.2.3	Das Nierenzellkarzinom . . . . .	21
1.2.4	Das Maligne Melanom . . . . .	21
1.3	Bestrahlungstherapie . . . . .	22
1.3.1	Bestrahlungstherapie allgemein . . . . .	22
1.3.2	Bestrahlungsplanung . . . . .	25
1.3.3	Vorgehensweise und Technik der Bestrahlung . . . . .	26
1.3.4	Dosierung in der Strahlentherapie . . . . .	28
1.3.5	Ablauf einer zerebralen Metastasenbestrahlung . . . . .	30
1.4	Tumorzentrum Potsdam und Krebsregister . . . . .	36
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung und Methodik</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1	Verteilung nach Vorhandensein von Hirnmetastasen und Erkrankungsjahr . . . . .	39
3.2	Alters- und Geschlechtsverteilung . . . . .	40
3.3	Verteilung nach Primärtumor . . . . .	42
3.4	Verteilung 5 häufiger Karzinomerkrankungen nach UICC-Klassifikation . . . . .	45
3.4.1	Primärlokalisierung Thorax . . . . .	46
3.4.2	Primärlokalisierung Mamma . . . . .	47
3.4.3	Primärlokalisierung Ableitende Harnwege . . . . .	48

3.4.4	Primärlokalisierung Haut . . . . .	49
3.4.5	Primärlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt . . . . .	50
3.5	Verteilung nach Therapieoption Bestrahlung . . . . .	51
3.5.1	alternative Therapieoption bei Patienten mit Hirnmetastasen ohne Hirnbestrahlung . . . . .	52
3.6	Verteilung nach Bestrahlungsdosis . . . . .	53
3.7	Verteilung nach Überlebenszeit ab Diagnose des Primärtumors (T) und Hirnmetastasen . . . . .	56
3.7.1	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Kopf-Hals . . . . .	57
3.7.2	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung oberer Gastrointestinaltrakt . . . . .	58
3.7.3	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt . . . . .	59
3.7.4	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Leber-Galle-Pankreas . . . . .	60
3.7.5	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Thorax . . . . .	61
3.7.6	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Haut . . . . .	62
3.7.7	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Mamma . . . . .	63
3.7.8	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Cervix Uteri . . . . .	64
3.7.9	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Corpus Uteri . . . . .	65
3.7.10	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Ovar . . . . .	66
3.7.11	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Prostata . . . . .	67
3.7.12	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Hoden . . . . .	68
3.7.13	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung ableitende Harnwege . . . . .	69
3.7.14	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Schilddrüse . . . . .	70
3.7.15	Überlebensfunktion CUP-Syndrom . . . . .	71
3.8	Verteilung Überlebenszeit ab Beginn Hirnbestrahlung bei Patienten mit Hirnmetastasen nach Hauptlokalisierung . . . . .	73
3.8.1	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Kopf-Hals . . . . .	73
3.8.2	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung oberer Gastrointestinaltrakt . . . . .	74
3.8.3	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt . . . . .	75
3.8.4	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Leber Galle Pankreas . . . . .	76
3.8.5	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Thorax . . . . .	77
3.8.6	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Haut . . . . .	78
3.8.7	Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Mamma . . . . .	79

3.8.8	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Cervix Uteri . . . . .	80
3.8.9	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Corpus Uteri . . . . .	81
3.8.10	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Ovar . . . . .	82
3.8.11	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Prostata . . . . .	83
3.8.12	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Hoden . . . . .	84
3.8.13	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Ableitende Harnwege . . . . .	85
3.8.14	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Schilddrüse . . . . .	86
3.8.15	Überlebensfunktion unbekannt Primärlokalisation . . . . .	87
3.9	Verteilung Überlebenszeit ab Hirnmetastasierung ohne Hirnbestrahlung, der wichtigsten Hauptlokalisationen . . . . .	88
3.9.1	Überlebensfunktion Hauptlokalisation unterer GIT (ohne Radiatio) . . . . .	89
3.9.2	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Thorax (ohne Radiatio) . . . . .	90
3.9.3	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Haut (ohne Radiatio) . . . . .	91
3.9.4	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Mamma (ohne Radiatio) . . . . .	92
3.9.5	Überlebensfunktion Hauptlokalisation ableit. Harnwege (ohne Radiatio) . . . . .	93
3.9.6	Überlebensfunktion Hauptlokalisation unbek. Primärlok. (ohne Radiatio) . . . . .	94
3.9.7	Überlebensfunktion aller Patienten mit Hirnmetastasen ohne Radiatio . . . . .	95
3.9.8	Überlebensfunktion aller Patienten mit Hirnmetastasen ohne Radiatio / mit Radiatio . . . . .	96
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>97</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>112</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>115</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>123</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung:</b>	<b>124</b>



## **Abstract:**

### **Retrospective study of patients with brain metastases and cerebral irradiation**

#### **Background:**

20% of all patients with extracerebral tumors develop brain metastases during her disease. The whole brain irradiation is the treatment of choice for brain metastases (>3), bad general condition and surgically unreachable localisation.

#### **Methods:**

This work presents the results of the documentation which the tumor center state of Potsdam has collected in the period from 1993 to 2010. All documented patients with a malignant tumor indisposition in the area of Potsdam and surrounding areas were taken into account. The main part of this work deals with patients who have formed brain metastases as part of their cancer illness and their treatment with cerebral irradiation. This work compares the median survival of patients with brain metastases, with or without cerebral radiotherapy using the Kaplan-Meier method from the time of diagnosis. Furthermore, the work presents the median survival of cerebral irradiated patients from the start of radiotherapy. In addition, the median survival time of the patients with brain metastases without brain irradiation is considered.

#### **Results:**

During this period, 64857 patients with a carcinoma were included in the cancer registry. The mean age of all patients considered was 64 years. From 64857 patients, 3.45% (2238 patients) had brain metastases, mainly with carcinoma in the thoracic region (19.5%), CUP syndrome (15.1%), breast cancer (3.4%), urinary tract (2.3%) and digestive organs (1.2%). From 2238 patients with brain metastases, 1563 patients (69.8%) received fractionated whole brain irradiation with a total dose of 30Gy (10 x 3Gy). Patients treated with radiotherapy of brain metastases have a few weeks (4-9 weeks) prolonged cumulative survival time from diagnosis compared with patients without radiotherapy. Thus, at the beginning of brain irradiation, the median survival is limited to 3-4 month. This work shows that the prognosis of cancer patients with the occurrence of brain metastases is

still poor, but patients benefit from brain irradiation. This is demonstrated by a prolongation of the cumulative survival, as well as an alleviation of symptoms. A reduction of headaches, dizziness, vomiting and focal failures are achieved by the radiation therapy.

### **Conclusion:**

The incidence of brain metastases diminishes the prognosis of the original cancer. By radiation therapy, the cumulative survival can be increased about 4-9 weeks. Similarly, the radiation therapy showed a positive impact by relieving symptoms like headache, dizziness, vomiting and focal failures.

## **Abstract**

### **Retrospektive Analyse von Patienten mit Hirnmetastasen und Bestrahlungstherapie**

#### **Hintergrund:**

20% aller Patienten mit extrazerebralen Tumoren entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen. Die Ganzhirnbestrahlung ist bei Hirnmetastasen (>3), schlechtem Allgemeinbefinden und chirurgisch nicht erreichbarer Lokalisation die Therapie der Wahl.

#### **Methodik:**

Diese Arbeit präsentiert die Ergebnisse der Dokumentation, welche das Tumorzentrum Potsdam im Zeitraum 1993 bis 2010 erhoben hat. Berücksichtigt wurden alle dokumentierten Patienten mit einer Malignomkrankung im Raum Potsdam und Umgebung. Der Hauptteil dieser Arbeit beschäftigt sich mit Patienten, welche im Rahmen ihrer Krebserkrankung Hirnmetastasen gebildet haben und deren zerebrale Bestrahlung. Diese Arbeit vergleicht die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen mit und ohne zerebraler Radiatio mittels der Kaplan-Meier-Methode ab Zeitpunkt der Diagnose. Des Weiteren stellt die Arbeit die mediane Überlebenszeit zerebral bestrahlter Patienten ab Beginn der Radiatio dar. Ergänzend wird die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Hirnmetastasen ohne Hirnbestrahlung betrachtet.

#### **Ergebnisse:**

In dieser Zeit wurden 64857 Patienten mit einem Karzinom in das Krebsregister aufgenommen. Das mittlere Alter der betrachteten Patienten lag bei 64 Jahren. Von 64857 Patienten hatten 3,45% (2238 Patienten) Hirnmetastasen, hauptsächlich bei Karzinomen im Thoraxbereich (19,5%), CUP-Syndrom (15,1%), Mammakarzinom (3,4%), Harnorgane (2,3%) und Verdauungsorgane (1,2%). Von 2238 Patienten mit Hirnmetastasen wurden 1563 Patienten (69,8%) fraktioniert Ganzhirn bestrahlt, mit einer Gesamtdosis von 30Gy (10 x 3Gy). Patienten mit einer Radiatio der Hirnmetastasen weisen ab Diagnose im Vergleich zu Patienten ohne Radiatio eine um wenige Wochen (4-9 Wochen) verlängerte kumulative Überlebenszeit auf. Somit ist bei Beginn der Hirnbestrahlung das mediane Überleben auf 3-4 Monate begrenzt. Diese Arbeit zeigt, dass die Prognose bei

Krebspatienten mit Auftreten von Hirnmetastasen weiterhin schlecht ist, Patienten jedoch durch eine Hirnbestrahlung profitieren. Dieses wird durch eine Verlängerung des kumulativen Überlebens, sowie durch eine Linderung der Symptome deutlich. Eine Reduktion von Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen und fokalen Ausfällen werden durch die Bestrahlungstherapie erreicht.

### **Zusammenfassung:**

Das Auftreten von Hirnmetastasen verschlechtert die Prognose der ursprünglichen Krebserkrankung. Durch eine Bestrahlungstherapie kann das kumulative Überleben um 4-9 Wochen gesteigert werden. Ebenso erzielt die Bestrahlungstherapie einen positiven Effekt indem sie Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen und fokale Ausfälle lindert.

# **1 Einleitung:**

## **1.1 Charakterisierung der Tumorerkrankungen mit zerebraler Metastasierung**

### **1.1.1 Allgemein**

Hirnmetastasen sind Absiedlungen von Tumorzellen in das Zentralnervensystem. Primärtumore anderer Organe, allen voran Tumore der Atmungsorgane, Brustdrüse und der Haut metastasieren in das Gehirn und bilden somit die häufigsten Tumorerkrankungen im Schädel des Menschen. Oftmals zeigen Hirnmetastasen Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe des Primärtumors. Medizinischer Fortschritt, verbesserte neuroradiologische Diagnostik, ein immer älter werdendes, ein ausgeprägtes Krankheitsbild zeigendes Patienten Klientel und effektivere Therapieregime führen heute dazu, dass bei mehr als 20% aller Patienten mit extrazerebralen Tumoren im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen diagnostiziert werden[63]. Diese Diagnose beeinträchtigt den Patienten enorm, da auch Nichtmediziner mit dieser Erkrankung Verlust von Lebensqualität und Überlebenszeit assoziieren. Durch die Diagnose Hirnmetastase(n) verschlechtert sich die Prognose onkologischer Patienten deutlich. Während der letzten Jahrzehnte war eine deutliche Zunahme von Patienten mit zerebralen Metastasen zu beobachten[14]. Häufigkeit, Lokalisation und Ausprägung der Symptomatik variieren stark und sind abhängig von der Art des Primärtumors. Hirnmetastasen werden in singuläre, solitäre und multiple Herde eingeteilt. Als "singulär" werden Hirnmetastasen bezeichnet, wenn im Gehirn eine einzige Metastase nachgewiesen werden kann, gleichzeitig aber weitere Metastasen in anderen Organen vorhanden sind. Solitär kennzeichnet die singuläre Hirnmetastase als einzige, nachgewiesene Metastase im Gesamtorganismus. Bei 50–75 % aller Tumorpatienten werden mittels Autopsien zerebrale Metastasen nachgewiesen[24]. Bei 50% der Patienten liegt nach klinischen und computertomographischen Kriterien nur eine Hirnmetastase vor. Bei Autopsien werden jedoch bei bis zu 75% der Patienten mit Diagnose Hirnmetastase multiple Hirnmetastasen diagnostiziert[64]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit Kontrastmittel ist heute die Standarddiagnostik. Zur Therapie eignet sich die Bestrahlung, die chirurgische Intervention und in seltenen Fällen eine Chemotherapie. Die Strahlenbehandlung ist die am häufigsten angewandte Therapiemodalität bei zerebraler Metastasierung.

### 1.1.2 Ätiologie

Der häufigste Metastasierungsweg ist die Blutbahn, dabei wird der arterielle Weg von dem paravertebralen Venenplexus unterschieden. Knochentumore im Schädel oder HNO-Tumore können auch direkt, per continuitatem in das Gehirn einwachsen. Bei Leukämien ist es möglich, dass eine Meningeosis karzinomatosa durch diffuse Ausbreitung von Karzinomzellen im Liquor entsteht. Die Pathogenese der Streuung von Karzinomzellen, lässt sich in der Metastasierungskaskade[49] verdeutlichen. Voraussetzung für eine Metastasierung ist ein invasiv wachsender Primärtumor, welcher sich oftmals dadurch auszeichnet, dass die Funktion von zellulären Adhäsionsmolekülen, speziell von E-Cadherin aufgehoben ist. Häufig sind dafür Mutationen im E-Cadheringen auf Chromosom 16q22.1 verantwortlich. Dadurch können sich entartete Zellen aus dem Zellverband lösen und auswandern. Unverzichtbar für die hämatogene Ausbreitung ist der Anschluss an ein Blutgefäß. Dafür exprimieren Tumorzellen vermehrt den Lamininrezeptor, wodurch sie Kontakt zur Basalmembran des Blutgefäßes herstellen. Kathepsine und andere von den Tumorzellen ausgeschüttete Matrixmetalloproteasen bewirken den Abbau der Basalmembran und erleichtert das Einschwemmen in die Blutbahn. Tumorzellen welche dem Immunsystem entkommen, akkumulieren an Endothelzellen im Zielorgan, beispielsweise im Gehirn. Durch erneute Degradierung der Basalmembran kommt es zur Extravasation und schließlich zur Bildung einer Fernmetastase. Entscheidend für die Größenzunahme der Metastase sind proangiogenetische Faktoren, welche die Neovaskularisierung einleiten und somit die Versorgung der Tumorzellen gewährleisten. Makroskopisch sind Hirnmetastasen relativ scharf abzugrenzen und oft zentral nekrotisierend. Sie enthalten keine Nervenzellen, wie es oft bei Primärtumoren des Gehirns zu sehen ist. Hirnmetastasen sind oft kugelig, klein, minimal invasiv, wachsen verdrängend und nicht infiltrierend und sind radiologisch in der Magnetresonanztomographie sehr gut abzugrenzen[7].

### 1.1.3 Epidemiologie

Hirnmetastasen bilden die häufigsten zerebralen Tumoren. Dies liegt auch daran, dass ein höheres Lebensalter erreicht wird und Karzinome zu den häufigsten Erkrankungen im Alter zählen. Häufigste Lokalisation ist die Mark-Rinden-Grenze. Das Bronchialkarzinom als sehr häufiger Tumor ist für etwa 50% aller Hirnmetastasen verantwortlich, das Mammakarzinom für 15–20%, gastrointestinale Tumoren, Melanome und urogenitale Tumoren für etwa je 5–10% und unbekannte Primärtumoren (CUP-Syndrom) für 10% [64]. Bei malignen Lymphomen findet sich eine zentralnervöse Beteiligung in 2-5% der Fälle. Das Risiko Hirnmetastasen zu bilden beträgt für Patienten mit malignem Melanom und kleinzelligem Bronchialkarzinom etwa 40%, mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom 30% und mit Mamma- und Nierenzellkarzinom 20%. Nicht selten treten Kopfschmerzen und im Verlauf Hirnmetastasen als Erstdiagnose einer bislang unentdeckten Krebserkrankung auf [64].

### 1.1.4 Symptomatik

Der Symptomkomplex richtet sich nach Lokalisation und Größe der Hirnmetastase. So führen zum Beispiel Metastasen im Bereich des Chiasma Opticums zu Einschränkungen des Gesichtsfeldes. Eine entscheidende Rolle spielt dabei die Ausprägung des perifokalen Ödems, welches in direktem Kontakt zur Metastase häufig durch einen Verlust der Blut-Hirn-Schranke Symptome rapide verstärken kann.

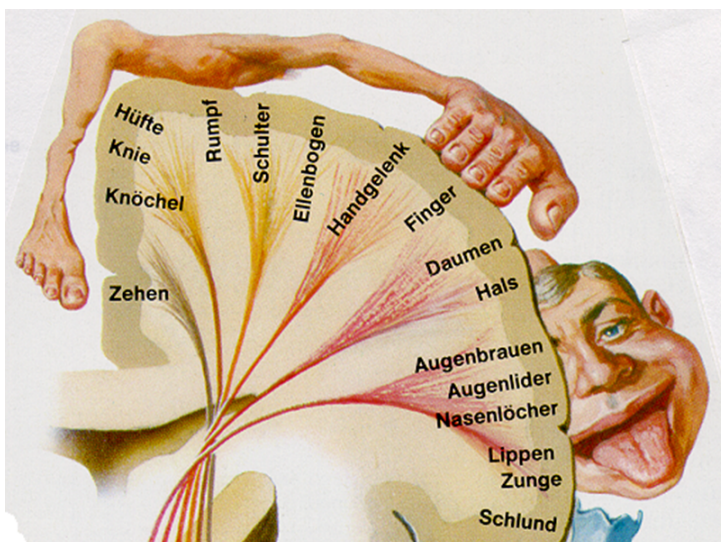


Abbildung 1: Homunculus [50]

Häufig fällt der Patient durch Hemiparesen (50%) oder epileptische Anfälle (15 - 20%) auf.

Voran gehen unspezifische Symptome, welche auf den erhöhten Hirndruck zurückzuführen sind, wie analgetikaresistente Kopfschmerzen (50%), Erbrechen oder Kreislaufproblematik. Ein hirnonorganisches Psychosyndrom (30%) mit Verwirrtheit und Wesensveränderungen kann direkt auf die Hirnmetastase zurückzuführen sein, kann jedoch auch im Rahmen der Verarbeitung der Diagnose als posttraumatische Belastungsstörung auftreten[37]. Bei einem fortgeschrittenem Stadium kann es differentialdiagnostisch schwer sein, die Symptome vom paraneoplastischem Syndrom bzw. anderen Primärtumorkomplikationen und denen der Hirnmetastase zu unterscheiden. Kopfschmerzen, Schwindel, neurologische Ausfälle oder Persönlichkeitsveränderungen und allem voran Krampfanfälle zeigen deutlich das Ausmaß und die damit verbundene Beeinträchtigung des Patienten mit Hirnmetastasen.

### **1.1.5 Diagnostik**

Die Diagnose stützt sich weitestgehend auf die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel als Mittel der Wahl. Mit besserem Gewebekontakt, vielen Bildparametern und ohne Strahlenbelastung ist die MRT der Computertomographie (CT) überlegen, wobei die kranielle CT differentialdiagnostisch verkalkende Herde oder Knochendestruktionen besser erkennen lässt. Ein Drittel aller Patienten mit einer einzelnen diagnostizierten Hirnmetastase via CT weisen im MRT multiple Metastasen auf[4]. Des Weiteren definiert die Magnetresonanztomographie Lokalisation, Ausmaß und Charakteristika der Hirnmetastasen genauer als die CT. Oftmals führt die Klinik, geleitet durch eine Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, epileptische Anfälle oder neurologische Defizite zur Erstdiagnose einer Krebserkrankung mit Hirnmetastasen. Somit ist die Anamnese und die Erhebung des neurologischen Status unabdingbar. Neu ist die Methode der PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-CT, bei der dem Patient ein Radionuklid, meist  $^{18}\text{F}$  (18-Fluor-Desoxyglukose) verabreicht wird. Jedoch gehört die PET-CT noch nicht zur flächendeckenden Standarddiagnostik. Eine weitere diagnostische Möglichkeit bietet die Diffusions-Bildgebung, welche die Selbstdiffusion von Wassermolekülen misst. Der damit ermittelte "scheinbare Diffusionskoeffizient", der ADC (apparent diffusion coefficient)-Wert ist umgekehrt proportional zum WHO-Grad von z.B. Gliomen. Die funktionelle MRT dient der Kartierung von Hirnfunktionen, welches für die Op-Planung bei Hirntumor-Patienten und für die Risikoabschätzung postoperativer neurologischer Defizite wichtig ist. Perfusionsmessungen sind hilfreich, da zerebrale Neoplasien häufig stark vaskularisiert sind. Die Diagnose kann am besten durch eine Biopsie gesichert werden. Goldstandard ist die stereotaktische Serienbiopsie, wobei durch CT, MRT oder PET-CT gestützt,



stecknadelkopfgroße Gewebeprobe durch Stichinzision gewonnen werden und diese histologisch untersucht werden. Aufschlussreich kann das Expressionsprofil einer Biopsie der Hirnmetastase in Hinblick auf den Primärtumor sein. So weisen Bronchialkarzinome, Mammakarzinome, Kolonkarzinome und Maligne Melanome ein unterschiedliches immunhistochemisches Bild auf, welches diagnostisch wertvoll sein kann. Ob bei einer Metastasensuche besonderes Augenmerk auf das Gehirn gelegt werden muss, hängt von der Lokalisation des Primärtumors ab. So ist bei Primärtumoren in Lunge, Mamma, Niere und bei dem Malignen Melanom vermehrt an Hirnmetastasen zu denken. Teilweise können auch Karzinomzellen durch eine Liquorpunktion diagnostiziert werden, wenn die Hirnmetastase oder der Hirntumor Anschluss an den Liquorraum hat. Differentialdiagnostisch kommen stets hirneigene Tumore, Entzündungen, ältere Blutungen und Meningeome in Frage. Auch die Unterscheidung zwischen einer strahleninduzierten Nekrose und einem Rezidiv ist eine diagnostische Herausforderung.

### 1.1.6 Therapie

Die Therapie der Hirnmetastase richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, welcher mit dem Karnofsky-Index ermittelt werden kann. Ein weiteres therapie- und prognoseentscheidendes Kriterium ist die TNM-Klassifikation des Primärtumors. Grundsätzlich steht die operative Therapie der Radiochirurgie bzw. der Ganzhirnbestrahlung gegenüber. Die symptomatische Therapie mit Glucocorticoiden zielt darauf ab, das perifokale Ödem zu reduzieren und somit den Masseneffekt und die damit verbundene Symptomausprägung zu lindern. Die Operation als Therapieoption ist abhängig von der Operationsfähigkeit des Patienten, von der Lage der Hirnmetastasen und deren Anzahl. Nur 10% der Patienten weisen singuläre Hirnmetastasen auf, von diesen Patienten sind nur 50% resektabel[4]. Die Radiochirurgie, welche stereotaktisch appliziert werden kann, hat das Ziel durch eine einmalige Gabe einer hohen Einzeldosis, 15 - 24 Gy die direkte Zerstörung des betroffenen Hirnareals zu bewirken. Alternativ dazu steht die Ganzhirnbestrahlung, bei welcher die Gesamtdosis von zum Beispiel 30 Gy in 10 fraktionierten Sitzungen mit je 3 Gy Einzeldosis appliziert wird. Dieses Verfahren kann adjuvant, prophylaktisch oder als alleiniges Therapieverfahren angewandt werden. Die Chemotherapie hat nur einen geringeren Stellenwert, da Hirnmetastasen oft wenig sensibel auf eine Chemotherapie reagieren und die Blut-Hirn-Schranke das Diffundieren des Wirkstoffes erschwert. Zu beachten ist, dass mit Progredienz der Hirnmetastase die Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke zunehmend schwindet, da einerseits das Metastasenwachstum die Schrankenfunktion zerstört und der Tumor durch eigene Angiogenese fenestrierte Kapillaren bildet, die wiederum für chemische Stoffe und Makromoleküle durchlässig sind[64]. Jedoch penetrieren insgesamt nur wenige Chemotherapeutika die Blut-Hirn-/ bzw. Blut-Liquor-Schranke.

### 1.1.7 Prognose

Die Prognose ist abhängig von dem Allgemeinzustand des Patienten, seinem Alter, dem Primärtumor, eventuellen extrazerebralen Metastasen und natürlich der Anzahl, Lage und Größe der Hirnmetastasen. Die Überlebenszeit eines Patienten mit Hirnmetastasen ohne Bestrahlung beträgt ungefähr vier Wochen. Mit Kortison (Dexamethason 8mg 3/tägl.) verdoppelt sich die Überlebenszeit auf 2 Monate. Nach Ganzhirnbestrahlung liegt die mediane Überlebenszeit bei 3 - 6 Monaten[4]. Es ist schwierig, die Lebensqualität als ein explizit zu messendes Kriterium zu erfassen, da die vielen Variablen von den Patienten unterschiedlich individuell gewichtet werden. Wichtig zu erfahren wäre das subjektive Therapieergebnis aus Patientensicht. Als Objektivierung und funktionelles Indiz dient der Karnofsky-Index der den Leistungszustand des Patienten einzuschätzen versucht. Auf einer Skala, welche von 0%(Tod) bis 100% eingeteilt ist, wird der Patient mit Abstufungen in Zehnerschritten eingeordnet.

in %	Interpretation
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90	minimale Krankheitssymptome
80	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
70	ingeschr. Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
60	gelegentliche fremde Hilfe
50	krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig
40	bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
20	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	moribund, Krankheit schreitet schnell fort

Tabelle 1: Karnofsky Index = Leistungsindex des Patienten Quelle:[18]

## 1.2 Maligne Neoplasien

Mit dem medizinischen Fortschritt und der ständigen Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, steigt auch die Bedeutung von Krebserkrankungen beim Menschen. So stieg die Inzidenz bei Frauen zwischen 1990 und 2002 von 307 auf 335 Krebsfälle pro 100.000 Einwohnerinnen. Bei Männern kletterte die Inzidenz von 411 auf 452 Fälle pro 100.000 Personen[22]. Die stetige Zunahme von Krebserkrankungen lässt sich auf den demographischen Alterungsprozess zurückführen. Im Jahr 2010 sind nach Schätzung insgesamt in Deutschland rund 477.300 Krebserkrankungen erstmalig diagnostiziert worden. Davon traten bei Männern ca. 252.400 und bei Frauen 224.900 Erkrankungen auf. Insgesamt etwas mehr als die Hälfte der neu diagnostizierten Fälle betreffen die Hauptlokalisation Brustdrüse (71.000), Prostata (65.800), Darm (62.400) oder die Lunge (52.100). Zwischen 2000 und 2010 hat die Zahl der Krebsneuerkrankungen bei Männern insgesamt um 21 %, bei Frauen um 14 % zugenommen. Entscheidender Einflussfaktor hierfür, wie bereits erwähnt war die Veränderung im Altersaufbau der Bevölkerung, die bei Männern stärker ausgeprägt war als bei Frauen. Abbildung 2 zeigt den prozentualen Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland, mit aktuellstem Stand 12/2013 erhoben vom Robert Koch Institut. Jeder zweite Mann (51 %) und 43 % aller Frauen müssen derzeit damit rechnen, im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken. Jeder vierte Mann und jede fünfte Frau verstirbt an einer Krebserkrankung. Abbildung 3 stellt den prozentualen Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland Stand 2010 dar. Warum nun manche Tumorerkrankungen Hirnmetastasen verursachen, kann ätiologisch nicht eindeutig geklärt werden. So metastasieren bestimmte Tumorerkrankungen besonders häufig in das ZNS, diese sind Karzinome der Brust, Lunge, Niere, des Gastrointestinaltraktes und maligne Melanome[25]. Diese Primärlokalisationen haben somit gesonderte Bedeutung bei dem Auftreten von Hirnmetastasen und werden im Folgenden kurz erläutert.

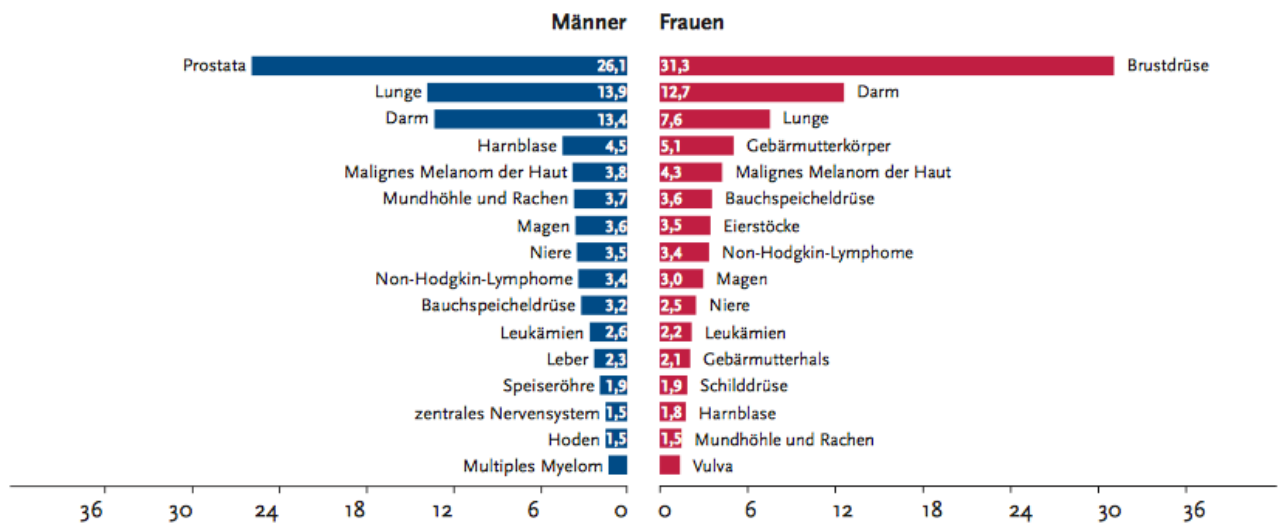


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) - Angaben in Prozent, Stand 13.12.2013 Quelle: [22]

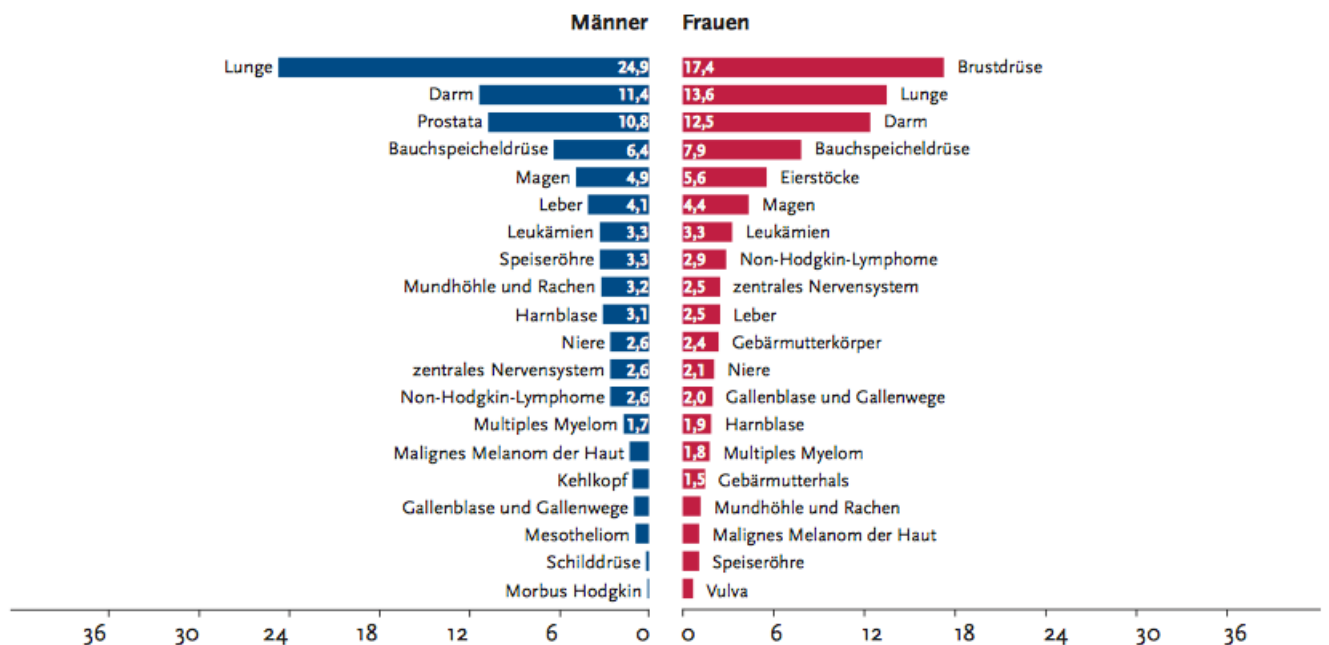


Abbildung 3: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010 Quelle: [22]

## 1.2.1 Das Bronchialkarzinom

Gehörte das Bronchialkarzinom vor dem 20. Jahrhundert noch zu einer Rarität, führt es heute die Krebsstatistiken in Häufigkeit an dritter Stelle und Sterbeursache an erster Stelle an (siehe dazu Abb. 2 und 3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. Männer erkranken häufiger als Frauen, wobei sich diese Tendenz zunehmend aufhebt, da immer mehr Frauen den wichtigsten Risikofaktor Nikotin konsumieren. Weitere Risikofaktoren bilden neben der aktuellen Feinstaubbelastung, kanzerogene Stoffe wie Arsen, Asbest oder polyzyklische Kohlenwasserstoffe (Benzpyren). Histologisch kann das Bronchialkarzinom in Plattenepithelkarzinom (30-40%), kleinzelliges Karzinom (25-30%), großzelliges Karzinom (10-15%) und Adenokarzinom (15-20%) eingeteilt werden[46].

Das aggressivste Bronchialkarzinom ist das kleinzellige Karzinom, es liegt oft zentral, wächst schnell und metastasiert frühzeitig hämatogen. Im Gegensatz zu den nicht-kleinzelligen-Karzinomen spricht das kleinzellige Karzinom oft besser auf Chemotherapeutika an, trotzdem ist die Prognose mit einer Fünfjahres-Überlebensrate von 10 - 15% ungünstig[17]. Die Ausprägung der Symptome ist abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors. Häufig beginnt die Klinik unspezifisch mit Husten, Dyspnoe und B-Symptomatik, verläßt der Tumor die Organgrenzen, können wegweisende Symptome wie Heiserkeit, Hämoptoe und paraneoplastische Syndrome dazu kommen. Die Diagnostik stützt sich hauptsächlich auf bildgebende Verfahren, wie Röntgen des Thorax und die Computertomographie. Anhand der Lungenfunktionsprüfung und der histologischen Klassifikation wird die Operabilität geprüft. Nach operativer Resektion wird bei Patienten mit Lungenkarzinom, in allen Untergruppen neben der adjuvanten Chemotherapie eine prophylaktische Radiatio des Schädels empfohlen.

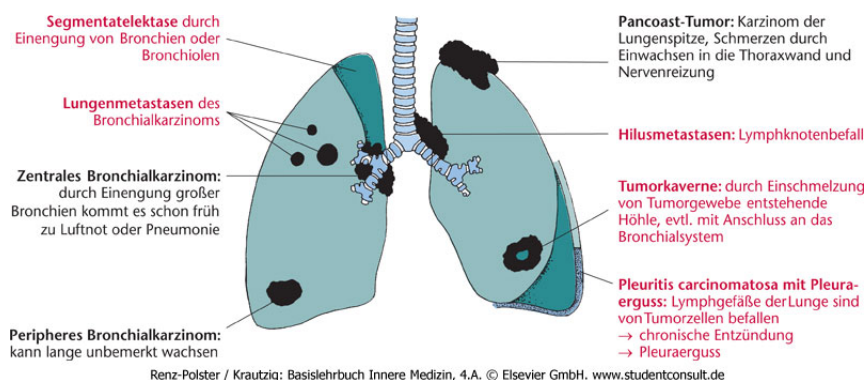


Abbildung 4: Mögliche Röntgenbefunde beim Bronchialkarzinom Quelle: [46]

Als Primärtumor bei Hirnmetastasen spielt das Bronchialkarzinom eine bedeutende Rolle. 60% aller Bronchialkarzinome bilden Hirnmetastasen[13].

Abbildung 5 zeigt ein zerebrales MRT einer 68 jährigen Patientin mit einem zerebral und zerebellär metastasiertem Bronchialkarzinom im rechten Unterlappen, sowie Lymphknotenmetastasen rechts hiliär, mediastinal beidseits, Metastasen im Pankreaskörper und Pankreasschwanz, sowie Peritonealkarzinose vor Einleitung der palliativen Strahlentherapie (geplante Ganzhirnbestrahlung mit 3 x wöchentlich 3 Gy ad 30 Gy Gesamtdosis).

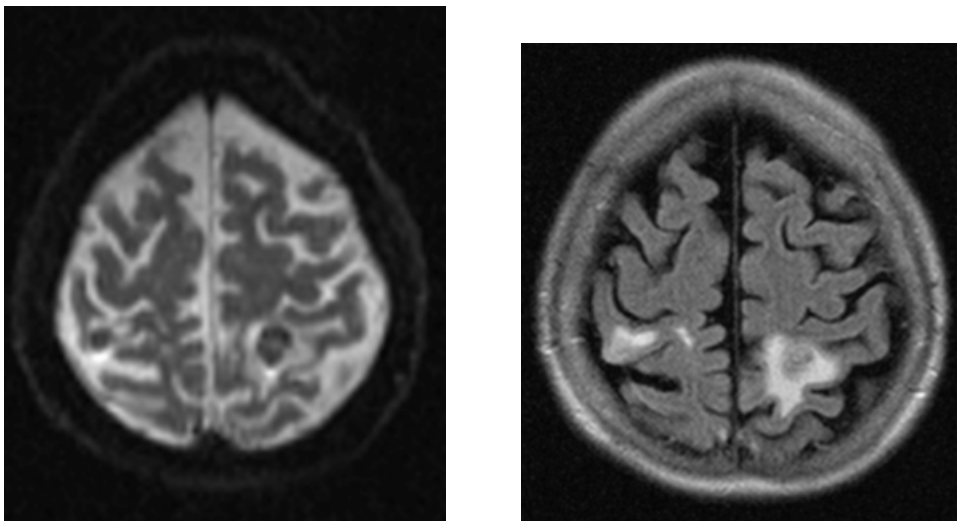


Abbildung 5: cMRT einer Patientin mit Bronchialkarzinom [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Radiologie]

Zu sehen ist der Nachweis von zwei supratentoriellen Läsionen, in T1w inhomogen leicht hyperintens mit einem Durchmesser von 10 mm rechts hochparietal und mit einem Durchmesser von 12 mm links hochparietal. Beide Läsionen mit korrespondierender Diffusionsrestriktion, Kontrastmittelenhancement und perifokalem Ödem.

## 1.2.2 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist das häufigste Karzinom der Frau und die zweithäufigste Ursache für Hirnmetastasen. Etwa jede 10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahre. Sehr selten erkranken auch Männer. Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt. Ein wichtiger Risikofaktor ist die genetische Disposition mit Mutationen im BRCA-1 (breast cancer gen 1) und BRCA-2 (breast cancer gen 2) Gen. Die häufigste Lokalisation ist der obere, äußere Quadrant. 75% aller Mammakarzinome gehen von den Milchgängen aus (duktales Mammakarzinom), 10% sind lobulären Ursprungs, weitere Formen sind tubuläre, medulläre, muzinöse und papilläre Karzinome. Typische Klinik des Brustkrebs ist ein tastbarer, schwer abgrenzbarer und unverschieblicher Knoten, Asymmetrie der Brüste, orangenhautartige Beschaffenheit der Haut und Sekretion aus der Mamille. Metastasierung erfolgt zu 30% in die regionalen Lymphknoten, 50% hämatogen in Knochen, Leber, Lunge, ZNS und Ovarien. Die Diagnostik besteht aus Selbstuntersuchung der Frau, Sonographie, Mammographie und Stanzbiopsie. Die Therapie besteht aus BET (Brust-erhaltene Therapie) mit obligater Bestrahlung, die MRM (modifizierte radikale Mastektomie) mit Erhalt der Pectoralisfaszie und die radikale Mastektomie mit Entfernung des Musculus Pectoralis zur Auswahl. Insgesamt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 75% aller Patienten mit Mammakarzinom[58],[49].

Abbildung 6 zeigt eine kraniale MRT einer 32jährigen Patientin mit einem schlecht differenzierten invasiv, duktalem Mammakarzinom links und zahlreichen, überwiegend zystischen Hirn- und Kleinhirnmetastasen mit ausgedehntem perifokalem Ödemsaum. Die zur Einweisung führende Klinik war Schwankschwindel, Gangunsicherheit, Fallneigung, Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit. Es zeigten sich multiple überwiegend zystische Raumforderungen links frontal und rechts okzipital (2,7 x 2,3 cm). Hinweise für eine Meningeosis karzinomatosa lagen nicht vor. Bildgebend zeigte sich ein perifokales Ödem, welches mit einer Dexamethasontherapie zunächst behandelt worden war. In der Klinik für Strahlentherapie wurde die Indikation zu einer Radiatio der zerebralen und zerebellären Raumforderungen gestellt. Nach Bestrahlungsplanung und Simulation, wurde die Ganzhirnbestrahlung mit insgesamt 30 Gy eingeleitet. Hierunter kam es zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik, die Patientin war wieder selbstständig sicher mobil.



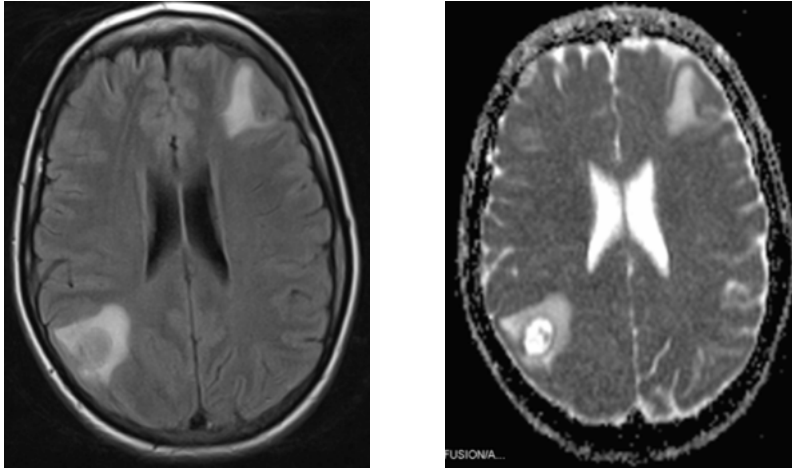
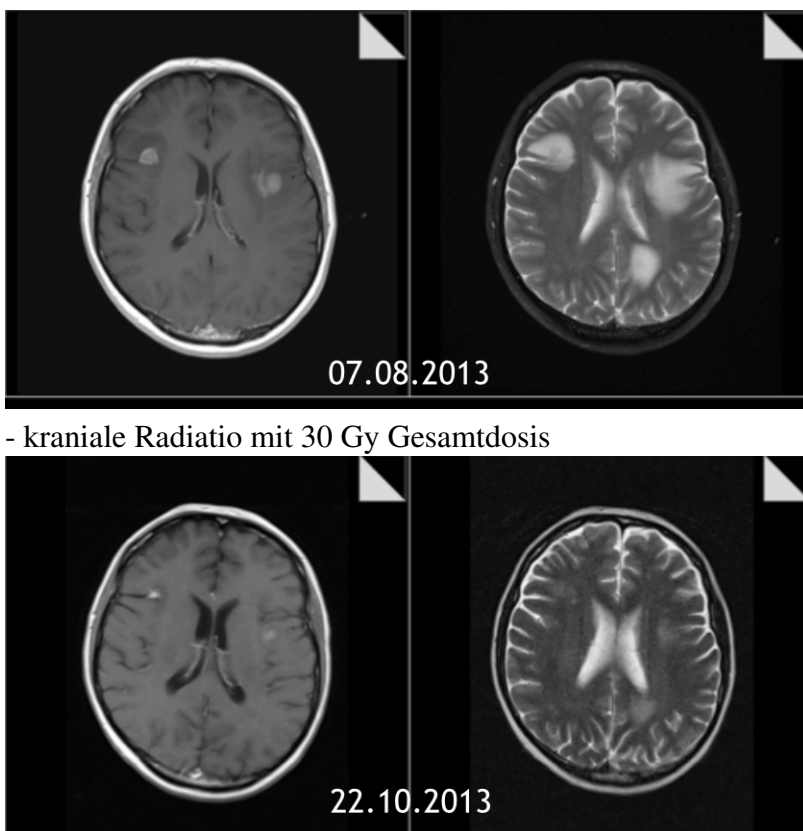


Abbildung 6: zerebrales MRT [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Radiologie]

In Abbildung 7 zeigt sich bildmorphologisch eindrucksvoll der positive Effekt der Radiatio. Zu sehen ist eine kraniale Magnetresonanztomographie einer 42j. Patientin mit einem Mamma-Ca und Hirnmetastasen, vor sowie nach der Ganzhirnbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30 Gy. Deutlich zu sehen ist die Größenregredienz der Hirnmetastasen, sowie des perifokalem Ödems im Zeitraum von 11 Wochen.



- kraniale Radiatio mit 30 Gy Gesamtdosis

Abbildung 7: cMRT einer 42j. Patientin mit einem Mamma-Ca und Hirnmetastasen vor / nach Radiatio mit 30Gy (Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Radiologie)

### **1.2.3 Das Nierenzellkarzinom**

Ausgehend vom Tubulusepithel oder den Sammelrohren der Niere bildet das Nierenzellkarzinom mit 90% die häufigste maligne Neoplasie der harnbildenden Organe. Männer sind im Vergleich zu Frauen etwa doppelt so häufig betroffen, mit einem Altersgipfel von ungefähr 55 Jahren. Das Rauchen und langzeitige Dialysebehandlungen stellen wichtige Risikofaktoren für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen dar. Typische Symptomtrias ist Hämaturie, Schmerzen im Nierenlager und bei fortgeschrittenem Befund tastbare Tumorkorrelate. Häufig metastasiert das Nierenzellkarzinom in Lunge (60-70%), regionären Lymphknoten (60%), Knochen (40%), Leber (19-40%), kontralaterale Niere (11%) und ZNS (7%)[38]. Die Diagnose stützt sich in erster Linie auf bildgebene Verfahren wie Sonographie des Abdomen oder eine Computertomographie mit Kontrastmittel, sowie ein Ausscheidungsurogramm. Da das Nierenzellkarzinom wenig sensibel auf Chemotherapie und Bestrahlung reagiert bleibt die chirurgische Intervention als alleinige Therapieoption mit kurativen Ansatz. So liegt das Langzeitüberleben bei lokal begrenzten Nierenzellkarzinomen im Stadium T1 - T2 bei 80%[48].

### **1.2.4 Das Maligne Melanom**

Der "Schwarze Hautkrebs" oder Malignes Melanom geht von dem melanozytärem Zellsystem aus und ist über 90% kutan lokalisiert. In Deutschland erkranken jährlich ca. 14000 Menschen an einem Malignem Melanom, häufig ab ca. 40 Jahre. Als wichtigster Risikofaktor gilt die Sonnenexposition in Abhängigkeit zum jeweiligem Hauttyp. Dabei zeigt sich eine weltweite Inzidenzsteigerung der weißen Bevölkerung von ca. 5-10%[45]. Neben der UV-Belastung werden auch toxische, medikamentöse und endokrine Einflüsse diskutiert.

Für die Einteilung stehen die vertikale Tumordicke nach Breslow am histologischen Präparat, das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration und das Invasionslevel nach Clark zur Verfügung. Die Therapie besteht in erster Linie in der chirurgischen Intervention. Hat das Melanom bereits metastasiert wird entsprechend der Lokalisation eine radikale Lymphadenektomie oder eine zusätzliche fraktionierte Radiatio empfohlen. Je tiefer das Melanom in die Cutis vorgedrungen ist, desto wahrscheinlicher hat es primär lymphogen oder hämatogen häufig in Lunge, Knochen, Leber oder Gehirn metastasiert.

## 1.3 Bestrahlungstherapie

### 1.3.1 Bestrahlungstherapie allgemein

Die Bestrahlung ist neben der Operation und der Chemotherapie eine wichtige Säule der Krebstherapie. Als alleinige Therapie oder in Kombination als Radiochemotherapie, kann die Bestrahlung neoadjuvant oder adjuvant, definitiv oder additiv unter kurativer, palliativer oder symptomatischer Zielsetzung eingesetzt werden. Multimodale Konzepte umfassen die Chirurgie, Chemotherapie, Hormontherapie, Therapie mit Bisphosphonaten, Kortison sowie Zytokin-Therapie jeweils in Verbindung mit der Radiotherapie. Bei dieser wird sich die biochemische Wechselwirkung zwischen der elektromagnetischen Strahlung oder Teilchenstrahlung und der bestrahlten Zellen zunutze gemacht. Zellzyklusphase, intrazelluläre Sauerstoffkonzentration und vor allem die Reparaturkapazität der Zelle beeinflussen die zelluläre Strahlenwirkung. Entscheidend für den Bestrahlungserfolg, bei jeder Strahlenart ist es, wie viel Energie vom bestrahlten Krebsgewebe absorbiert wird. Strahleninduzierte DNS-Doppelstrangbrüche und Aufhebung des molekularen Gefüges führen zum Zelltod und damit zur Eindämmung der Tumormasse[52]. Je nach Strahlensensibilität des bestrahlten Gewebes werden Einzel- und Gesamtstrahlendosis berechnet und anschließend die Bestrahlungsfelder festgelegt, damit das Gewebe homogen mit einer Dosis versorgt und das umgebene Gewebe geschont werden kann. Die Strahlenonkologie / Strahlentherapie ist ein eigenständiges klinisches Fach, welches zunehmend moderne Systemtherapien anwendet. Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit operativen Fächern, Pathologie, diagnostische Radiologie, sowie Hämatonkologie machen die gezielter Krebstherapie "targeted therapy" im Sinne von multimodalen Krebstherapien möglich.

Das **Nebenwirkungsprofil** hängt unmittelbar von der Bestrahlungslokalisation, Dauer / Fraktionierung, Allgemeinzustand des Patienten und vor allem von der Dosis ab. Um die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, wird bei der Ganzhirnbestrahlung die Gesamtdosis fraktioniert. In einer Studie wurde bei einer Fraktionierung von 5 x 2 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 70 -80 Gy keine relevanten, akuten Nebenwirkungen beobachtet. Die Komplikationsrate stieg allerdings von 15% auf 49%, als die Fraktionierung von 5 x 2 Gy auf 2 x 7,5 Gy geändert wurde. Ein Vergleich von 5x4 Gy, 10 x 3 Gy, 15 x 3 Gy, 20 x 2 Gy ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der lokalen Metastasenkontrolle oder im Überleben[2]. Somit ist die Höhe der Einzeldosis entscheidend für die Ausprägung der strahleninduzierten Nebenwirkungen[59]. Da-

her sollten nur bei Patienten mit sehr kurzer Lebenserwartung (< 6 Monate) Einzeldosen > 4 Gy verabreicht werden, da sich so die Behandlungszeit minimiert, jedoch das Risiko für eine Leukenzephalopathie erhöht[2].

Unterteilt werden Nebenwirkungen in akute, subakute und chronische Nebenwirkungen.

**Akute Nebenwirkungen** können während oder kurz nach der Hirnbestrahlung auftreten. Diese können Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und lokale Hautrötung sein. Ursächlich dafür ist meist eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Im Bestrahlungsfeld können trockene Hautschuppung und Haarausfall auftreten. Akute Nebenwirkungen bilden sich in der Regel nach Beendigung der Bestrahlungstherapie komplett zurück. Vorübergehende Gaben von Kortison können Symptome rasch lindern. Therapienebenwirkungen treten nur dort auf, wo die Strahlung verabreicht wird. Fernwirkungen als Bestrahlungskomplikationen sind bislang nicht beschrieben worden.

**Subakute Nebenwirkungen** treten zwischen 2 und 6 Monaten nach der Bestrahlung auf und sind die Folge einer transienten Demyelinisierung mit einhergehender Schrankenstörung. Ein Beispiel dafür ist das Somnolenzsyndrom, welches aber genau wie die akuten Nebenwirkungen mit Kortisonpräparaten gut zu behandeln ist[52].

**Chronische Nebenwirkungen** sind nach Monaten bis Jahren zu beklagen und äußern sich in Pigmentstörungen der Haut, Vernarbungen oder Verwachsungen bedingt durch Fibrosierung, Gefäßschäden, Nekrosen und Atrophien. Patientenabhängige Faktoren sind genetische Prädisposition, Alter, vaskuläre Komorbiditäten, Operationen oder verabreichte Chemotherapeutika. Strahlenabhängige Faktoren sind die Gesamtdosis, Fraktionierung und Einzeldosis. Strahlentherapie kann Sekundärtumore induzieren. Die Höhe des Risikos strahleninduzierte Zweittumoren zu verursachen ist nicht ausreichend bekannt, jedoch besonders bei Kindern und Jugendlichen auf Grund der hohen Lebenserwartung von besonderer Bedeutung. Aber auch bei älteren Patienten mit kurativer Strahlentherapie und möglicherweise langen Überlebenszeiten ist das Risiko eines strahleninduzierten Sekundärtumors laut Dörr, W. et al nicht zu vernachlässigen[10]. Eine Studie von Huber, K. et al aus dem Jahr 2015 zeigte jedoch keine erhöhte Rate an Sekundärmalignomen nach pelviner Radiotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinomen oder Endometriumkarzinomen[21]. Das Risiko eine Zweitkrebserkrankungen durch eine Bestrahlung zu bekommen ist bei unserem palliativen Patientenklintel aufgrund der geringen Lebenserwartung sehr gering. Strahlenspätfolgen als Potenzierung von Toxizität vermindern jedoch oft die Lebensqualität und sind schlecht therapierbar. Das Risiko für Spätnebenwirkungen der Ganzhirnbestrahlung steigt bei zusätzlicher Gabe von Chemotherapie[35]. Des Weiteren kann eine Ganzhirnbestrahlung eine Verschlechterung der

Kommunikation, der intellektuellen Fähigkeit und des Gedächtnisses verursachen[30].

Eine besondere diagnostische Herausforderung ist die Differenzierung zwischen einer strahleninduzierten, hypometabolischen Gewebnekrose und einem Tumorrezidiv. Die PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie) bietet damit die zur Zeit beste diagnostische Möglichkeit. Um Nebenwirkungen der Radiatio möglichst gering zu halten, soll das bestrahlte Gewebe durch fraktionierte Bestrahlung geschont werden. Je geringer die Einzeldosis, desto weniger Nebenwirkungen sind zu erwarten (1.3.1), allerdings verlängert sich damit auch der Bestrahlungszyklus. Die größte Bedeutung hat die Bestrahlungstherapie im Rahmen der Palliativbehandlung. So ist es möglich bei unheilbar erkrankten Menschen Symptomlinderung, Schmerzbeseitigung, Lebensverlängerung oder Wiederherstellung von Körperfunktionen zu erreichen. Eine Studie aus dem Jahr 2002 untersuchte, ob eine Ganzhirnbestrahlung eine Veränderung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit verursacht. Die Ganzhirnbestrahlung führte bei Patienten mit therapeutischer oder prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung zu keiner signifikanten Verschlechterung der kognitiven Funktionen. Eine Verschlechterung im längeren Verlauf konnte jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden[40].

**Ionisierende Strahlen** erzeugen aus elektrisch neutralen Atomen positiv und negativ geladene Teilchen: Ionen! Diese besitzen genug Energie um entsprechende biochemische Zellveränderungen hervor zu rufen. Bei der Bestrahlung von Hirnmetastasen, bzw. Hirntumoren findet auch die Protonenstrahlung Anwendung. Die Protonen werden als präzise gebündelter Strahl auf das Tumoreal abgeschossen. Im Vergleich zu den Photonen des Linearbeschleunigers erreichen Protonen eine effizientere Dosisverteilung im Tumorgewebe bei gleichzeitig niedrigem Nebenwirkungsprofil[52].

Die Energiedosis wird in der Einheit Gray angegeben, abgeleitet von den SI-Einheiten Kilogramm und Joule und beschreibt die im Tumorgewebe freigelassene Energie, welche pro Masse absorbiert wird. Benannt nach dem britischen Physiker Louis Harold Gray (10.11.1905 - 09.07.1965). Die Einheit ist der Quotient aus der aufgenommenen Energie und der Masse des Körpers.  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg} = 100 \text{ rd}$ [18]. Die Effektivdosis oder Organdosis wird in Sievert angegeben und beschreibt neben der Energiedosis auch die daraus resultierende Wirkung im Gewebe. Entscheidend dafür ist die Kombination der Dosis mit gewebespezifischen Richtwerten, welche die unterschiedliche Strahlensensibilität unterschiedlicher Gewebe mitberücksichtigt. In der Strahlentherapie findet überwiegend die Einheit Gray Anwendung.

### 1.3.2 Bestrahlungsplanung

Die Indikation zur Bestrahlung wird durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz nach Ausschluss einer Operabilität in Zusammenarbeit mit den Radio-Onkologen, chirurgischen Fachabteilungen, Pathologen, diagnostischen Radiologen und Hämatonkologen gestellt. Die Bestrahlungsplanung geht einer jeden Bestrahlung voraus. Sie dient dazu, dass der strahleninduzierte Zelluntergang möglichst auf den Tumorbereich beschränkt bleibt. Somit soll die maximale Zerstörungswirkung im Tumor/Metastase bei minimaler Strahlenbelastung im umliegenden Gewebe erreicht werden. Ausgangspunkt für jede Bestrahlungsplanung ist eine aktuelle Bilddiagnostik. Anhand von Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Ultraschallbildern können computergestützt die Tumor- / Metastasenausdehnung genau erfasst und als Zielvolumina definiert werden. Auch Umgebungsgewebe welches zu schonen ist, kann als Risikoorgane definiert und ausgespart werden, wie der Hirnstamm oder die Sehbahnkreuzung (Chiasma). Medizin-Physik-Experten berechnen wichtige Bestrahlungsparameter wie Einfallrichtung, Intensität der Strahlung und die Form des Strahlenbündels. Zur Optimierung der Hirnbestrahlung werden individualisierte Gesichtsmasken angefertigt. Zusätzlich können Aufbisstechniken verwendet werden. Dies ist Grundvoraussetzung, um eine exakte Lagerung des Kopfes und so eine reproduzierbare Bestrahlungsplanung zu garantieren ( 1.3.5 auf Seite 30).

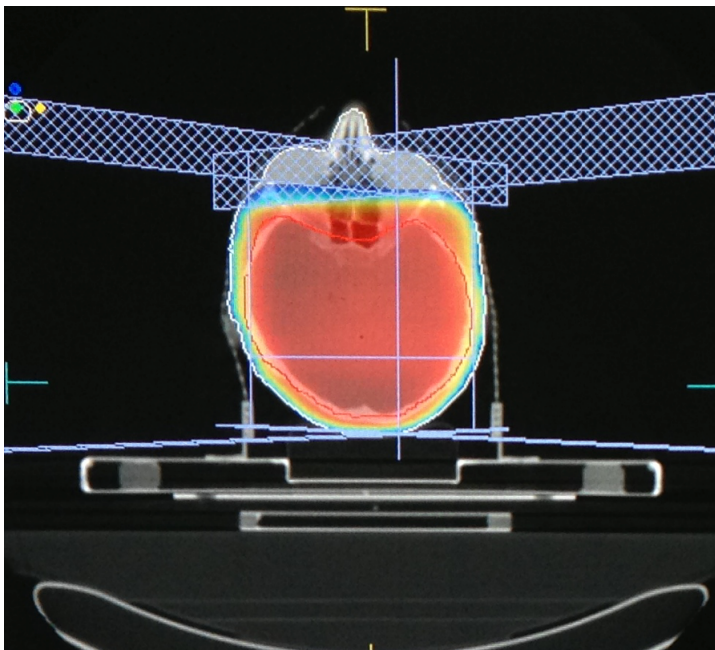


Abbildung 8: Beispiel einer Bestrahlungsplanung Ganzhirnbestrahlung Quelle Klinikum Ernst v. Bergmann Strahlentherapie

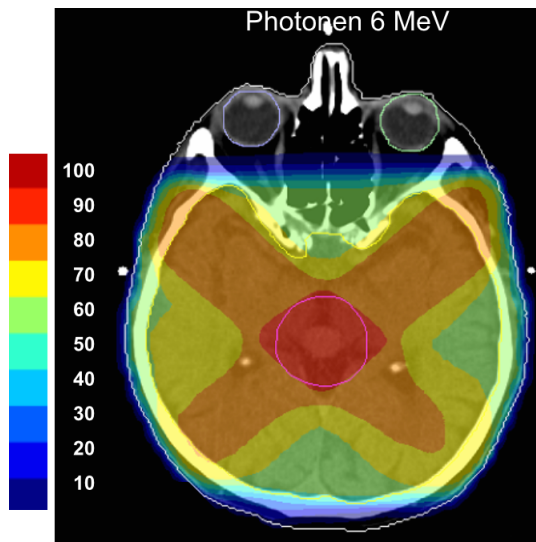


Abbildung 9: Beispiel einer Ganzhirnbestrahlung mit integriertem Boost

### 1.3.3 Vorgehensweise und Technik der Bestrahlung

So basiert die Bestrahlungsplanung auf einem interdisziplinären Konsens zwischen Medizinern und Medizin-Physik-Experten, verbunden mit enormen technischem Aufwand, wovon der Patient oftmals nichts mitbekommt. Bei der **perkutanen Bestrahlung**, befindet sich die Strahlenquelle ausserhalb des Patienten. Das Zielgebiet wird durch die Haut = perkutan erreicht. Breiten Einsatz findet der Linearbeschleuniger (Abbildung 10). Die Funktionsweise basiert auf einer elektrischen Erhitzung eines Glühdrahtes. Diese extreme Hitze führt zum Freisetzen von Elektronen aus dem Glühdraht, welche in einer Vakuumröhre durch Umpolung elektrischer Felder beschleunigt werden und entweder direkt auf den Patienten gerichtet werden können oder an einem Bremsstrahlentarget, meist aus Wolfram bestehend abgebremst werden. Nach dem Abbremsen tritt die Energie in Form von Photonen, also ultraharte Röntgenstrahlen mit einer tieferen Eindringtiefe als Elektronen aus. Im Vergleich dazu wird bei der Protonenstrahlung mehr Energie freigesetzt, was einen Vorteil bringt, wenn zum Beispiel Hirnareale bestrahlt werden sollen und es besonders wichtig ist umliegendes Gewebe zu schützen. Die Eindringtiefe lässt sich über Energiestufen regulieren. Je energiereicher die Strahlung ist, umso tiefer dringt sie in das zu bestrahlende Gewebe ein[52].



Abbildung 10: Siemens Linearbeschleuniger ONCOR Avantgarde [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann, Abteilung: Strahlentherapie]

Eine weitere Möglichkeit für die Bestrahlung von Hirntumoren oder Hirnmetastasen ist die **Stereotaktische Strahlentherapie**. Bei dieser Art von Bestrahlung werden Strahlengänge hochpräzise und stereotaktisch angeordnet. Führt man dieses Verfahren nur einmalig mit einer hohen Dosis durch nennt man dies Radiochirurgie. Bestrahlt man das Zielgewebe in mehreren Sitzungen und mit niedrigeren Einzeldosen, spricht man von stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie. Dabei dringen die Strahlen aus unterschiedlichen Richtungen in den Körper ein. Die einzelne Strahlendosis ist gering, aber die kumulative Dosis aller Strahlen, die sich im Brennpunkt treffen ergibt den gewollten therapeutischen Effekt im Tumorgewebe.

Die Ganzhirnbestrahlung wird **prophylaktisch** bei leukämischen Systemerkrankungen und bislang bei dem kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC - Small Cell Lung Cancer) durchgeführt[13], [16]. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung von Patienten mit einem SCLC reduziert das Risiko für das Auftreten von Hirnmetastasen von 40% bei nichtbestrahlten Patienten auf unter 10% bei schädelbestrahlten Patienten und verbessert die 5-Jahresüberlebensrate um



absolut 3% [65]. Bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom: NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) im Stadium IIIA-N2 (nach UICC) ist die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung von Vorteil. Die prophylaktische Schädelbestrahlung reduziert die Inzidenz von Hirnmetastasen, hat aber keinen Einfluss auf die krankheitsfreie und die Gesamtüberlebensrate nach 1 Jahr[54]. Aktuell ist die prophylaktische Schädelbestrahlung von Patienten mit NSCLC erneut Bestandteil von Diskussionen, speziell für die seltenen Fälle einer kompletten Remission.

Der Patient wird auf dem Strahlentisch durch das medizinisch-technische Assistenzpersonal positioniert. Entscheidend ist, dass der Patient seine Lage nicht verändert. Trotz Beweglichkeit des Tisches und des Strahlenprojektors, was eine genaue Zielausrichtung vereinfacht, können Millimeterabweichungen zum Beispiel bei Bestrahlung von solitären Hirnmetastasen die Nebenwirkungen ungünstig beeinflussen. In diesen Fällen stehen mehrere Möglichkeiten der Fixierung zur Verfügung. Am Häufigsten wird bei Hirnbestrahlungen eine dem Kopf des Patienten angepasste thermoplastische Maske angefertigt und entsprechend mit Markierungen versehen (1.3.5). In Entwicklung befinden sich zur Zeit Systeme die auf kleinste Positionsveränderungen, zum Beispiel durch Atemverschiebung in Echtzeit die Bestrahlungsausrichtung optimieren und somit ständig die Zieldosis auf die gewünschter Stelle projizieren können.

#### **1.3.4 Dosierung in der Strahlentherapie**

Bei multiplen Hirnmetastasen, ungünstiger Gesamtprognose und bei Metastasen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms erfolgt eine Ganzhirnbestrahlung. Die Bestrahlung wird zur Schonung des Patienten fraktioniert durchgeführt. Die Gesamtdosis ist für die Verträglichkeit entscheidend. Über 50 Gy erhöhen das Risiko für radiogen bedingte Veränderungen am gesunden Hirnparenchym. So schädigen Strahlendosen über 50 bis 60 Gy zum Beispiel den Sehnerv, das Chiasmata oder die Retina, was bis hin zur Erblindung führen kann[5]. Hirnmetastasen werden häufig mit einer Gesamtdosis von 30 Gy bestrahlt. Abhängig vom Zustand des Patienten ist jedoch auch eine Kurzzeit-Ganzhirnbestrahlung ( $5 \times 4$  Gy) oder eine Langzeit-Ganzhirnbestrahlung ( $10 \times 3$  Gy /  $20 \times 2$  Gy) möglich. Eine Studie von Rades, D. et al. hat ergeben, dass Langzeit- und Kurzzeit-Ganzhirnbestrahlung zu einer vergleichbaren Überlebensrate führen[42]. Häufig erfolgt

die Bestrahlung mit einer Dosis von 10 x 3 Gy, die eine bestmögliche Lokalkontrolle bei guter Verträglichkeit ermöglicht. Dies ist bei einer RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Dosiseskaltionsstudie auch die Fraktionierung des Standardarms (10 x 3 Gy) gewesen. Bei höheren Einzeldosen nimmt die Gefahr von Nebenwirkungen deutlich zu[59]. Rades et al. wiesen nach, dass eine Radiatio mit 5 x 4 Gy in einer Woche die gleiche Wirkung wie eine fraktionierte Bestrahlung mit 10 x 3 oder 20 x 2 Gy besitzt[43]. Ebenfalls ergab ein Vergleich von 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 15 x 3 Gy und 20 x 2 Gy keinen statistisch signifikanten Unterschied in der lokalen Metastasenkontrolle oder im Überleben. Somit sollten nur bei Patienten mit sehr kurzer Lebenserwartung (< 6 Monate) Einzeldosen > 4 Gy verabreicht werden, da sich so die Behandlungszeit minimiert, jedoch erhöht sich dadurch das Risiko für eine Leukenzephalopathie[2]. Bei Patienten mit geringer Lebenserwartung kann die Einzeldosis somit erhöht und die Gesamtbehandlungszeit verkürzt werden und damit dem individuellen Zustand des Patienten angepasst werden. Jede Anhebung der Einzeldosis führt jedoch zur Verschlechterung des Verhältnisses von Wirksamkeit im Tumorgewebe und Ausmaß der Nebenwirkungen. Mehrere Studien versuchten den Vorteil bestimmter Fraktionen nachzuweisen. Komarnicky et al. führte eine Studie durch, in der das Standardschema (10 x 3 Gy) mit einem hypofraktioniertem Schema (6 x 5 Gy) bei 859 Patienten mit einem Bronchialkarzinom verglichen wurde. Das mediane Überleben bei allen Patienten lag bei 3,9 Monaten, ohne Vorteil für eine alternative Fraktionierung. Murray et al. dagegen stellte dem Bestrahlungsprotokoll (10 x 3 Gy) ein hyperfraktioniertes Schema (1,6 Gy zweimal täglich bis 32 Gy, dann 24,4 Gy Boost in 14 Fraktionen) gegenüber. Das Ergebnis zeigte keine signifikanten Unterschiede im Überleben (1-Jahres-Überleben 19% vs. 16%)[6]. Ein einheitliches Dosis-Fraktionierungs-Schema gibt es zur Zeit nicht, empfohlen wird 30 Gy in 2 Wochen mit 10 Fraktionierungen bei Patienten mit eingeschränkter Prognose[59]. Dieses Schema (10 x 3 Gy) wurde bei den hier betrachteten Patienten überwiegend angewendet.

### 1.3.5 Ablauf einer zerebralen Metastasenbestrahlung

**Vorbereitung:** Zunächst werden alle bisher erhobenen Befunde gesichtet und ausgewertet. Sofern nötig werden ergänzend diagnostische Untersuchungen durchgeführt, wenn Untersuchungen ausstehend oder veraltet sind. Meist in einer Tumorkonferenz wird individuell die Indikation zur Bestrahlung gestellt. Es folgt ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit dem Patienten und ggf. mit den Angehörigen.

**Planungs-CT:** Es folgt eine erneute Bildgebung zur Bestrahlungsplanung, meist mittels kranialer Computertomographie und/oder kranialer Magnetresonanztomographie zur Lokalisation der Metastase beziehungsweise Tumormasse, sowie Erkenntnisse über die individuelle Anatomie des Patienten zu erlangen.



Abbildung 11: CT zur Bestrahlungsplanung bei kranialer Bestrahlung Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Strahlentherapie

**Bestrahlungsplanung:** Durch Ärzte und Medizin-Physik-Experten werden die Zielvolumina definiert. Mittels Festlegung der Konturen des Tumolvolumens (Hirntumor oder Metastasen) und der räumlichen Ausbreitung wird die Solldosis im Tumor ("boost") und die Toleranzdosen des gesunden Nachbargewebes bestimmt. Die Einstrahlrichtung wird vermessen und der Abstand zur Haut ermittelt. Daraus berechnet der Computer die optimale Strahlendosis für jedes Voxel im Tumor einzeln und ermittelt die optimalen Einstrahlrichtungen des Therapiestrahls und das Zielvolumen (Targetvolume) -> 3D-CT-gestützte Bestrahlungsplanung. Das Bestrahlungsfeld wird in kleine Voxel zerlegt. Jedes Voxel wird verschieden stark bestrahlt. Die Energiedosis hängt ebenso von der eingestrahlten Monitoreinheit (MU, engl. monitor units) ab. Die Monitoreinheit MU ist

ein Maß für die von einem Linearbeschleuniger applizierte Dosis, d.h. die zu verabreichende Dosis wird über einen Bestrahlungsparameter - die Monitoreinheit - übertragen. Beispielsweise entsprechen 100 MU einer Dosis von 1 Gy. Alternativ kann auch eine 2D-Bestrahlungsplanung erfolgen, häufig in dringenden Fällen. Der Vorteil der 3D-Planung bei der Bestrahlung liegt vor allem in der besseren Zielvolumenerfassung und führt zu einer Dosissteigerung im Tumorgewebe[57]. Die Ganzhirnbestrahlung erfolgt über zwei seitliche Felder, die um 180 Grad aufeinander stehen. Das Zielgebiet umfasst bei Metastasen die Hirnstrukturen. Durch spezielle Blenden wird das übrige Gewebe des Kopfes (Augen, Gesichtsbereich, Mundhöhle und Rachen) aus dem Bestrahlungsfeld herausgelassen.

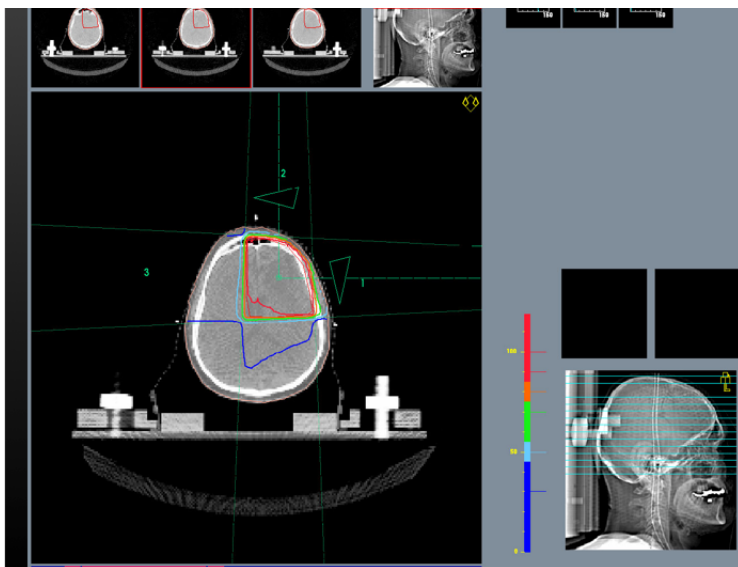


Abbildung 12: Bestrahlungsplanung Planungs-CT Quelle: Klinikum E.v.B. Strahlentherapie

**Bestrahlungssimulation:** In der Bestrahlungssimulation wird der Therapieplan am Simulator überprüft. Hierbei wird die Isozentrumsachse (Drehachse der Bestrahlungsanlage) im Zentralstrahl von der Bestrahlungsplanung auf den Patienten übertragen und die Lage per Bildgebung (Röntgendurchleuchtung) überprüft. Gegebenenfalls werden Einstellungen optimiert -> Bestrahlungsplanung! Damit die Daten für mehrere Bestrahlungen reproduzierbar sind, ist die Lagerung des Patienten sehr wichtig. Mittels individuell angefertigter Gesichtsmasken und Lagerungshilfen wird der Kopf an der Patientenliege fixiert. Hautmarkierungen und Bezugspunkte auf der Maske markieren die Tumorposition, so dass auch bei Bestrahlungen in zeitlichem Abstand der Therapiestrahl immer die richtige Stelle trifft.

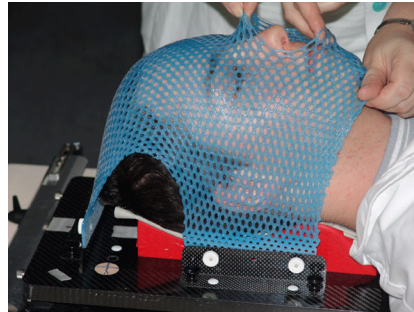
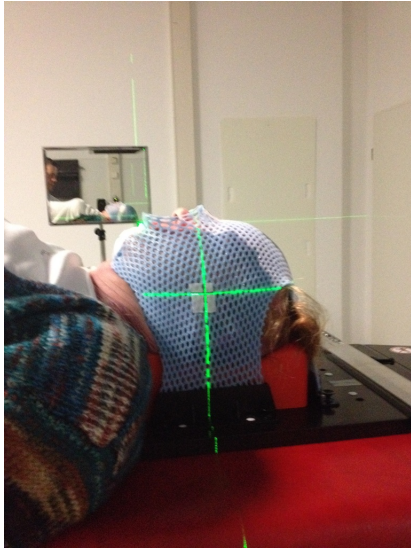


Abbildung 13: Bestrahlungsplanung Maske Quelle: Klinikum E.v.B. Strahlentherapie

**Bestrahlung:** Der Patient liegt positioniert auf einer Behandlungsliege, die Isozentrumsachse des Bestrahlungsplanes wird auf den Patienten mittels Laserpositionierungssystem eingestellt (2 Seitenachsen + 1 Vertikalachse). Anschließend fährt das Bestrahlungsgerät die einzelnen Bestrahlungsfelder ab und gibt die vorberechnete Dosis in das Zielvolumen ab. Während die Bestrahlung läuft ist der Patient alleine im Behandlungsraum, über Kameras und Mikrofone besteht zu jeder Zeit Kontakt zu dem medizinischen Personal. Die Bestrahlung selber ist völlig schmerzlos und dauert 1 bis 2 Minuten. Der Patient kann die Strahlung weder sehen, riechen, hören oder schmecken. In der Regel wird täglich wochentags bestrahlt. Zur Koordinierung der Termine erhält der Patient einen Strahlenpass.

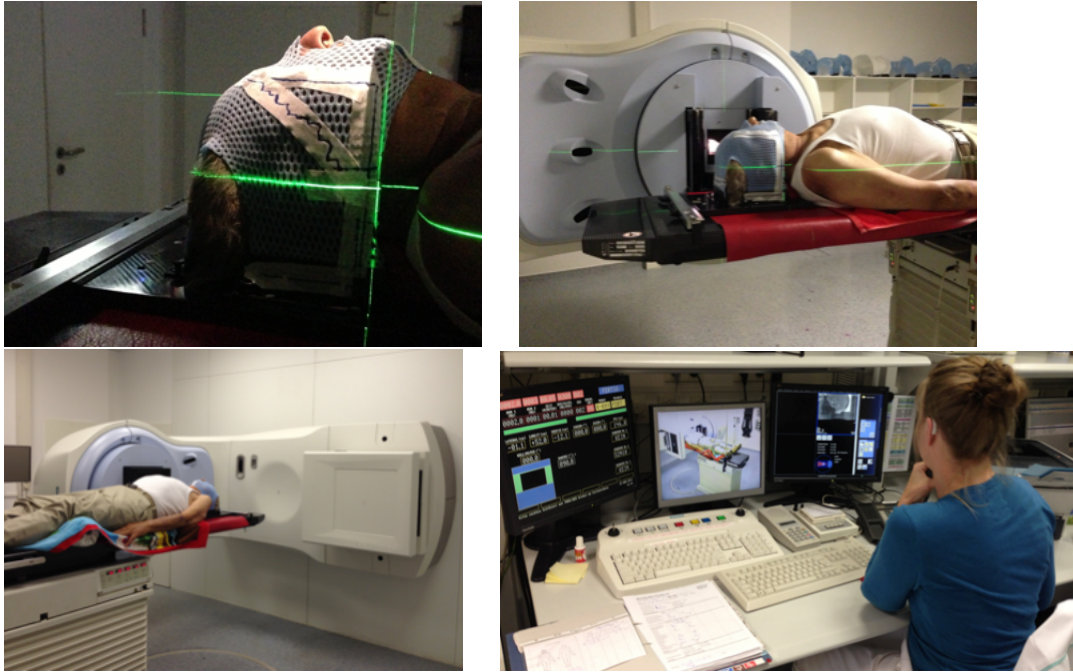


Abbildung 14: Bestrahlung Hirnmetastase Quelle: Klinikum E.v.B. Strahlentherapie

**Folgeuntersuchung:** Nach Bestrahlungsende erfolgt zur Nachsorgeuntersuchung eine erneute Bildgebung (frühestens nach 6 Wochen) mittels kranialer Computertomographie und/oder kranialer Magnetresonanztomographie, entsprechend der Tumorbehandlung / Nachsorge des Primärtumors. Diese werden mit den Voraufnahmen verglichen. Eine Regredienz der Tumor-/Metastasenausbreitung zeigt den Therapieerfolg an (1.2.2). Körperliche Untersuchungen und Gespräche folgen in regelmäßigen Abständen.

**Verhaltensempfehlungen für Patienten:** Für den Zeitraum der Bestrahlungstherapie sollte der Patient direkte Sonneneinstrahlung auf das Bestrahlungsfeld vermeiden. Eine Kopfbedeckung ist sinnvoll. Ebenso sollte der Patient während der Behandlungszeit nicht schwimmen oder die bestrahlte Haut mechanischen Reizen aussetzen. Ob und wie intensiv die bestrahlte Haut gewaschen werden darf, sollte mit dem Arzt abgesprochen werden.

**Patientenbeispiel** Zur Verdeutlichung des Ablaufes einer zerebralen Bestrahlung bei Hirnmetastasen zeigen die Abbildungen 15 - 17 kraniale MRT's eines 55jährigen Mannes mit einem zerebral metastasiertem inoperablem Zungenkarzinom, sowie dem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom, differentialdiagnostisch pulmonale Metastasen beidseits, sowie Lebermetastasen. Zunächst erfolgte initial im Rahmen der Staginguntersuchungen eine MRT, welche intrazerebrale Metasta-



sen zeigt. In Abbildung 15 sieht man eine Läsion rechts angrenzend an das Hinterhorn des rechten Seitenventrikel bzw. sich in diesen vorwölbend, von 1,8 x 1,3 cm Größe.

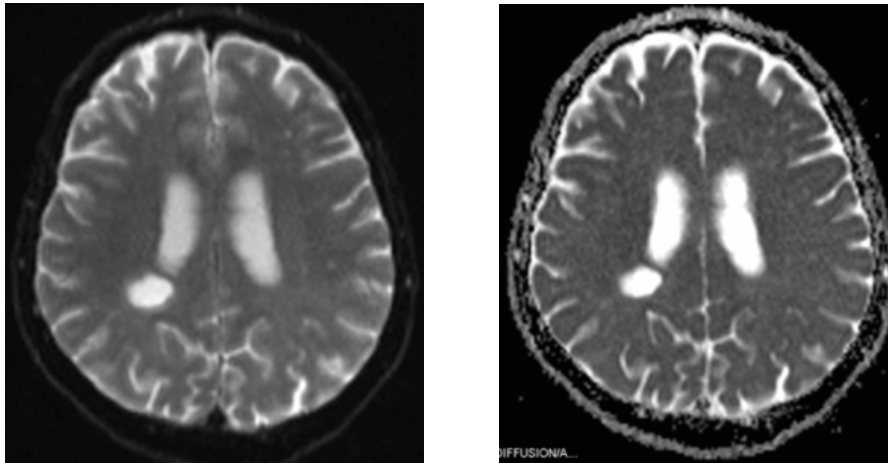


Abbildung 15: initiales cMRT eines Patienten mit Zungen-Ca [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Strahlentherapie]

Bei perifokalem Ödem mit Zustandsverschlechterung und Hirndrucksymptomatik erfolgte zunächst eine abschwellende Medikation mit Dexamethason und folgend die Bestrahlung unter anderem des Hirnschädels über zwei 6 MV-Photonen-Gegenfelder in einer Fraktionierung von 3 x wöchentlich eine Einzeldosis von 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy. Nach 7 x 3 Gy Bestrahlung erfolgte zur Verlaufskontrolle unter laufender Therapie eine erneute Bildgebung. In Abbildung 16 erscheint die Metastase rechts parietal angrenzend an die Cella media von 1,8 x 1,3 auf 1,5 x 0,9 cm leicht größenregredient.

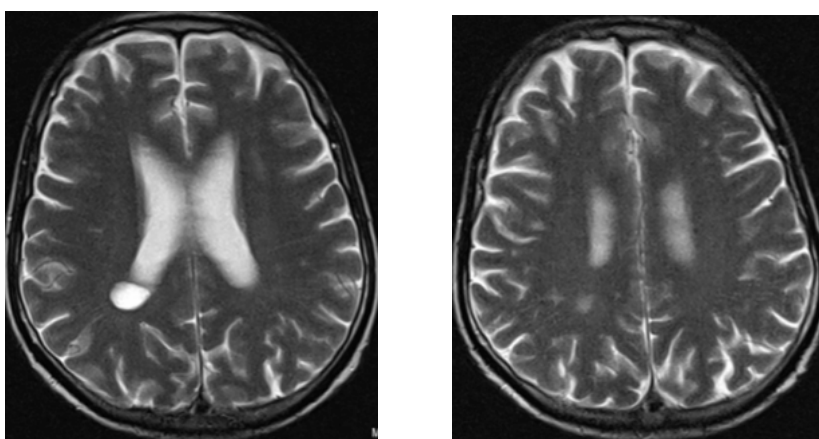


Abbildung 16: cMRT als Verlaufskontrolle eines Patienten mit Zungen-Ca [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Strahlentherapie]

Die Bestrahlung wurde unter supportiver Therapie gut vertragen, die initial eingeschränkte Mobilität zeigte sich im Verlauf deutlich gebessert. Nach 8 Monaten nach Abschluss der Radiatio

mit 30 Gy Gesamtdosis erfolgte bei erneuter Zustandsverschlechterung eine Magnetresonanztomographie, welche insgesamt eine geringe Größenregredienz der bekannten Hirnmetastasen bei vorbestehender, ausgeprägter postaktinischer Leukenzephalopathie zeigte.

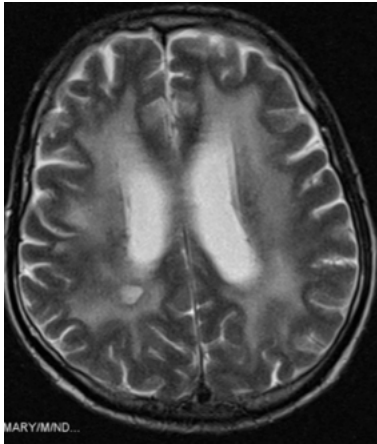


Abbildung 17: MRT nach 8 Monaten eines Patienten mit Zungen-Ca [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Strahlentherapie]



## **1.4 Tumorzentrum Potsdam und Krebsregister**

Tumorzentren sind Einrichtungen, welche sich damit beschäftigen, die Betreuung von an Krebs erkrankten Patienten zu verbessern. Dabei steht die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Ziel einer wissenschaftlich fundierten Tumordiagnostik und Therapie im Mittelpunkt. Durch einheitliche Datenerfassung nach standardisierten Klassifikationen werden Epidemiologie, Prävention, Früherkennung, Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen gesammelt, ausgewertet und für die Erstellung zukünftiger Behandlungskonzepte genutzt.

Der Aufbau der Tumorzentren begann mit der „1. Großen Krebskonferenz“ am 27.9.1979, welche sich als Aufgabe stellte ein Gesamtprogramm zur Krebsbekämpfung aufzustellen. Am 16.11.1982, in der „2. Großen Krebskonferenz“ zeigte sich das besondere Interesse, das neben dem Problem der Einrichtung epidemiologisch nutzbarer Krebsregister gerade auch der Verbesserung der Krebsbehandlung galt. 1974 gründete sich die „Deutsche Krebshilfe“, welche entscheidende Impulse zur Organisation und Förderung der Krebsbekämpfung gab. Die Zusammenarbeit der Tumorzentren führte im Dezember 1978 zur Gründung einer „Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren ADT“. Im Land Brandenburg wurden in den Jahren 1992 – 1994 fünf/sechs Tumorzentren und onkologische Schwerpunkte gegründet und später zum „Tumorzentrum Land Brandenburg e. V.“ zusammengeschlossen. Die Standorte des Tumorzentrums Land Brandenburg mit der 1. Vorsitzenden PD Dr. Karin Koch sind in Cottbus, Potsdam, Frankfurt (Oder), Bad Saarow, Neuruppin und Schwedt. Diese sammeln flächendeckend Daten zur Diagnose, Therapie und Nachsorge von Tumorerkrankungen. Fachübergreifend werden die erfassten Daten jährlich ausgewertet und in einem Sachbericht Onkologie dargestellt. Ziel dieser Arbeit ist die Förderung wissenschaftlich fundierter, moderner Tumordiagnostik und Tumortherapie, den Ausbau interdisziplinärer Zusammenarbeit und Aufbau eines klinischen Tumorregisters im Land Brandenburg um auch eine registergesteuerte, kompetente Nachsorge- und Weiterbehandlung der Tumorpatienten zu ermöglichen. Des Weiteren organisiert das Tumorzentrum Fortbildungsveranstaltungen für onkologisch tätige Ärzte. Die Wichtigkeit und Effektivität der Arbeit in Tumorzentren wird unter anderem im Nationalen Krebsplan des Bundesministeriums für Gesundheit deutlich. Der Nationale Krebsplan entsteht in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Der Nationale Krebsplan stellt somit einen Überblick der aktuellen Fortschritte der verschiedenen Expertengruppen zu den aufgeführten Themen dar.

## **2 Aufgabenstellung und Methodik**

Zugrunde liegen Daten von onkologischen Patienten aus dem Raum Potsdam und Umgebung, welche vom Tumorzentrum Potsdam von 1993 bis August 2010 dokumentiert wurden. Folgende Kriterien wurden bei der Datenerhebung berücksichtigt: Primärtumor, Metastasenlokalisation, Erkrankungsjahr, Einteilung nach UICC, Therapie. Im Zentrum dieser Arbeit steht die Verteilung der Tumorlokalisation einhergehend mit zerebralen Metastasen und deren Bestrahlungstherapie. Die Strahlentherapie sowie die Überlebenszeit bestrahlter Patienten ab Diagnose des Primärtumors (mit Hirnmetastasen), sowie nach Beginn der zerebralen Bestrahlungstherapie wird dabei gesondert betrachtet und ausgewertet. Ergänzend wurde die mediane Überlebenszeit der Patienten ab Zeitpunkt der Diagnose Hirnmetastase(n) betrachtet, welche trotz Vorhandensein von Hirnmetastasen keiner Ganzhirnbestrahlung zugeführt wurden.

Diese Arbeit legt ihren Schwerpunkt auf die Betrachtung von Tumorerkrankungen mit Absiedlungen in das zentrale Nervensystem. Für die Datenerhebung wurden 64857 Patienten betrachtet, welche im Zeitraum von 1993 bis August 2010 im Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam behandelt wurden. Patienten mit Hirnmetastasen wurden zunächst nach Alter und Geschlecht, ihrem Erkrankungsjahr und nach ihrem jeweiligen Primärtumor aufgeführt. Des Weiteren wurden die Patienten nach dem UICC-Stadium, sowie der Bestrahlungsdosis geordnet.

Mittels der Überlebenszeitanalyse nach dem Kaplan-Meier-Verfahren wird die Überlebenszeit in Monaten ab Diagnose des Primärtumors (und Hirnmetastasen) mit und ohne zerebraler Radiatio, sowie ab Bestrahlungsbeginn der Hirnmetastasen des oben genannten Kollektivs vergleichend dargestellt. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit der Patienten ab Zeitpunkt der Diagnose Hirnmetastase(n) ohne Ganzhirnbestrahlung dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurve macht zu jedem Todeszeitpunkt einen Sprung nach unten, zensierte Patienten sind durch einen senkrechten Strich gekennzeichnet. Zensiert wurden Patienten, wenn die Datenerhebung unvollständig war, aufgrund von zum Beispiel mangelnder Nachverfolgung oder Wohnortwechsel des Patienten. Beim Kaplan-Meier-Verfahren werden zensierte Patienten berücksichtigt. Da es unsicher ist, was mit zensierten Patienten weiterhin geschah, spiegelt der Kaplan-Meier-Schätzer dies durch Schätzung der Überlebensrate wieder.

Häufig kommt es vor, dass die Kurve nicht bei 1,0 startet, wenn es zum Zeitpunkt 0 keine zensierten Patienten gab. Sie startet dann gleich bei der Stelle, an die sie gesprungen wäre, wenn sie bei 1 begonnen hätte. Das passiert also immer dann, wenn die Kurve mit verstorbenen Patienten startet und es keine zensierten Patienten zum gleichen oder früheren Zeitpunkt gab. Wenn der erste Patient nach 2 Monaten stirbt und es keine zensierten Fälle mit kürzerer Beobachtungszeit gibt, startet die Kurve unterhalb von 1,0 und bei 2 Monaten. Wenn die Fallzahlen groß sind, kommt das seltener vor. Bei den kleinen Gruppen mit schlechter Überlebensrate ist die Zahl zensierter Fälle geringer. Insbesondere in der Gruppe mit Hirnmetastasen und erfolgter Radiatio, sind die Fälle anfangs unter Beobachtung und scheiden eher durch Tod als durch mangelnde Nachverfolgung aus der Beobachtung aus. Zum Beispiel beginnt die Kurve der Patienten mit einem Primärtumor lokalisiert im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes und Hirnmetastasen bei 0,8 (80%). Zum Zeitpunkt 0 gab es 5 Ereignisse bei 25 Patienten. 80% bleiben in weiterer Beobachtung, die Kurve beginnt somit bei 0,8 (80%). Am Beispiel der Überlebenszeit ab Beginn der zerebralen Radiatio Primärlokalisierung: Kopf-Hals, beginnt die Kurve bei 95%. Zum Zeitpunkt 0 gibt es 1 Ereignis bei 17 Patienten (=5,9%). 95% Prozent bleiben in weiterer Beobachtung, die Kurve beginnt bei 95%.

Speziell wird die Überlebenszeit (in Monaten) ab Diagnose des Primärtumors, beziehungsweise ab Auftreten der Hirnmetastase(n), von Patienten mit und ohne Ganzhirnbestrahlung miteinander verglichen, um einen möglichst positiven Effekt der Strahlentherapie von Hirnmetastasen aufzuzeigen.

### 3 Ergebnisse

Die hier vorliegenden Daten stammen aus dem Krebsregister Potsdam und umfassen einen Zeitraum von 1993 bis zum August 2010. In dieser Zeit wurden 64857 Patienten mit einem Karzinom in das Krebsregister aufgenommen.

#### 3.1 Verteilung nach Vorhandensein von Hirnmetastasen und Erkrankungsjahr

Von 64857 Patienten wurden seit 1993 bis August 2010, 2238 Patienten mit Hirnmetastasen diagnostiziert und hier nach Erkrankungsjahr aufgelistet. Es ist deutlich ein kontinuierlicher Anstieg ab 1993 bis 2003 zu sehen, welcher mit dem Aufbau des Krebsregisters und des wachsenden Einzugsgebietes zu erklären ist. Auch die Fortschritte im Bereich der Diagnostik und Therapie ist für die steigenden Zahlen verantwortlich. Im Jahr 2010 wurde ein im Vergleich relativ niedriger Wert von 2024 registrierten Patienten ermittelt, was darauf zurückzuführen ist, dass die hier betrachtete Datenerhebung nur bis einschließlich August 2010 geführt wurde. (Tabelle 2):

Tabelle 2: Erkrankungsjahr Hirnmetastasen

Erkrankungsjahr	keine Hirnmetastasen	Hirnmetastasen	Gesamt
vor 1993	1227	74	1301
1993	755	51 (6,32%)	806
1994	1627	90 (5,24%)	1717
1995	2075	108 (4,95%)	2183
1996	2450	98 (3,85%)	2548
1997	2768	151 (5,17%)	2919
1998	2803	118 (4,04%)	2921
1999	3248	147 (4,33%)	3395
2000	3363	167 (4,73%)	3530
2001	3708	158 (4,09%)	3866
2002	3894	124 (3,09%)	4018
2003	4303	158 (3,54%)	4461
2004	4398	152 (3,34%)	4550
2005	4474	135 (2,93%)	4609
2006	4619	132 (2,78%)	4751
2007	4897	136 (2,70%)	5033
2008	4809	112 (2,28%)	4921
2009	4744	100 (2,06%)	4844
2010	1997	27	2024
ohne Diagnose	460	0	460
Gesamt	62619	2238	64857

## 3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Es gibt Tumorerkrankungen mit Geschlechtspriorität, zum Beispiel das Bronchialkarzinom tritt in einem Verhältnis von m (männlich) : w (weiblich) = 3 : 1 auf[18]. In den Jahren 1993 bis August 2010 wurden 64857 Patienten mit Tumorerkrankungen aus dem Raum Potsdam und Umgebung dokumentiert. Davon waren 33690 (51,95%) Patienten männlich und 31167 (48,05%) Patienten weiblich.

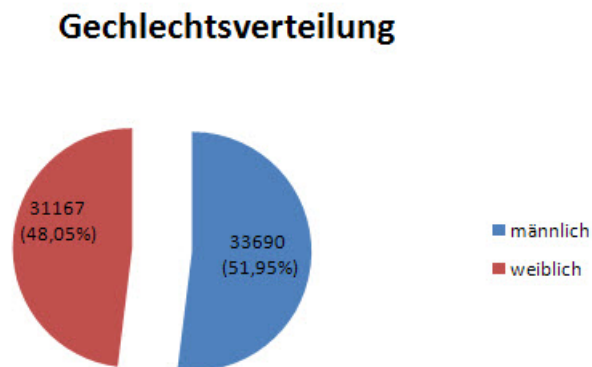


Abbildung 19: Geschlechtsverteilung Patientenkollektiv

Viele Krebserkrankungen treten häufig in der 5. und 6. Lebensdekade auf (Häufigkeitsgipfel: Bronchialkarzinom 55-60 Lebensjahre, Mammakarzinom 50-59 Lebensjahre, Harnblasenkarzinom 50 - 69 Lebensjahre[47]). Dieses spiegelt sich ebenfalls in den von uns erhobenen Daten wieder. Man sieht deutlich (Abb. 21), dass mit zunehmendem Alter sowohl Männer, als auch Frauen häufiger erkranken. Die meisten Malignomerkrankungen treten sowohl bei Männern, als auch bei Frauen zwischen dem 60 und 69 Lebensjahr auf. In der sechsten Lebensdekade sind 12662 Männer und 8458 Frauen erkrankt, das häufigere Auftreten im männlichen Geschlecht erklärt sich durch die Geschlechtspriorität der in dieser Lebensphase gehäuft vorkommenden Krebserkrankungen (Bronchialkarzinom m : w 3 : 1, Urothelkarzinom m : w 2 : 1, Nierenzellkarzinom m : w 3 : 1[49]) . Das Durchschnittsalter, bei welchem Malignomerkrankungen auftreten beträgt 64,35 Jahre.

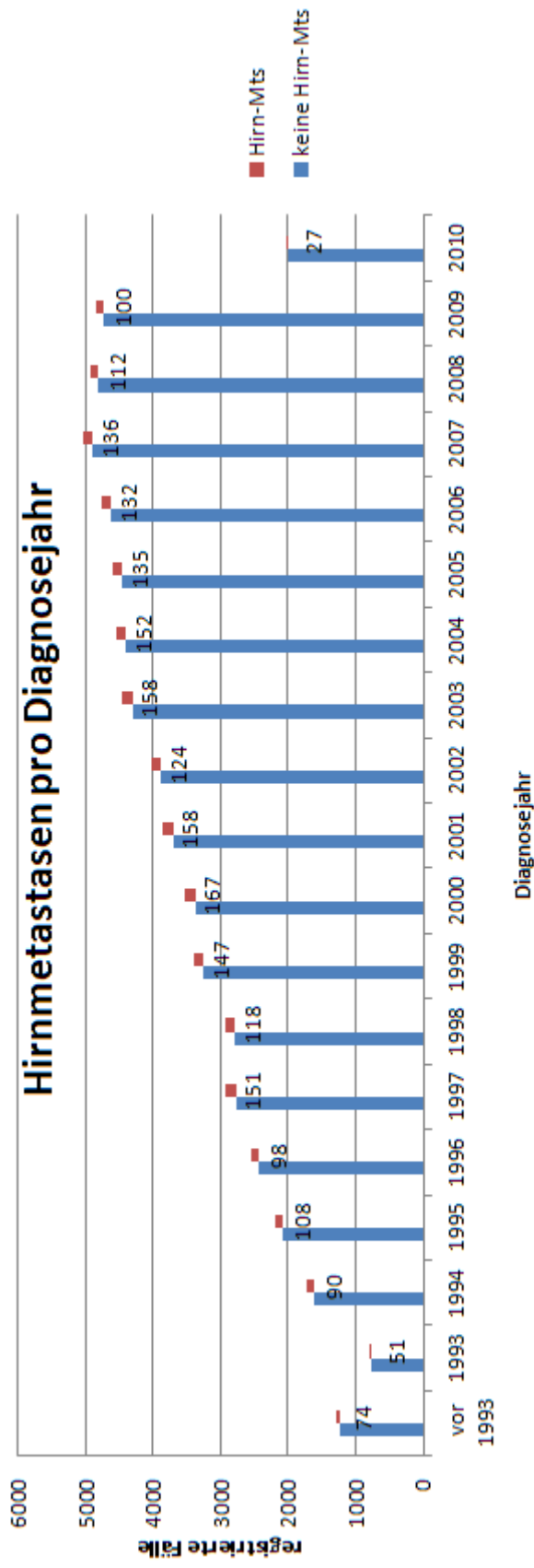


Abbildung 18: Hirnetastasen pro Diagnosejahr

## Geschlechtsverteilung bezogen auf das Patientenalter

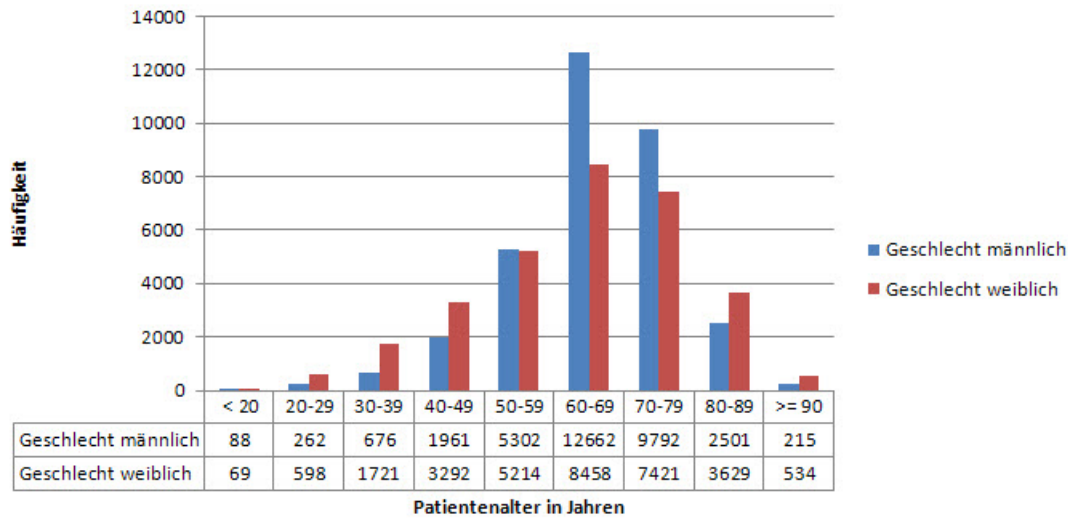


Abbildung 20: Geschlechtsverteilung nach Patientenalter

### 3.3 Verteilung nach Primärtumor

Nicht jede Tumorerkrankung neigt dazu Tochtergeschwülste in das zentrale Nervensystem abzusiedeln. In ca. 13 Jahren sind bei insgesamt 64857 erfassten Karzinomen 2238 Fälle mit Hirnmetastasen beschrieben. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Primärtumoren in Bezug auf ihre Lokalisation und wie viele der insgesamt 64857 registrierten Erkrankungsfälle mit Hirnmetastasen einhergehen.

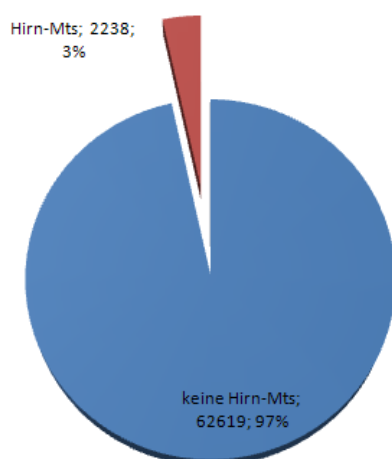


Abbildung 21: Anteil zerebral metastasierte Karzinome an allen registrierten Karzinomen

Oberlokalisierung	keine Hirnmetastasen	Hirnmetastasen	Gesamt	Anteil Hirnmetastasen (%)
Lippe, Mundhöhle, Pharynx	1679	19	1698	1,1
Verdauungsorgane	12196	152	12348	1,2
Atmungsorgane	5642	1364	7006	19,5
Knochen, Gelenkknorpel	102	1	103	1,0
Hämatopoetisches und Retikuloendotheliales System	1532	0	1532	0
Melanom / Hautneubildungen	10740	60	10800	0,6
Periphere Nerven und autonomes Nervensystem	19	1	20	5,0
Retroperitoneum und Peritoneum	130	1	131	0,8
Bindegewebe und andere Weichteilgewebe	302	6	308	1,9
Brustdrüse	8677	306	8983	3,4
Weibliche Genitalorgane	5231	40	5271	0,8
Männliche Genitalorgane	7626	44	7670	0,6
Harnorgane	5535	131	5666	2,3
Auge, Gehirn, sonstige Teile des ZNS	851	2	853	0,2
Schilddrüse, endokrine Drüsen	840	6	846	0,7
Andere und mangelhaft bezeichnete Lokalisationen	23	1	24	4,2
Lymphknoten	917	1	918	0,1
Unbekannte Primärlokalisation	577	103	680	15,1
Gesamt	62619	2238	64857	3,5

Tabelle 3: Verteilung Primärlokalisation mit / ohne Hirnmetastasen



Karzinome im Thoraxbereich haben mit 19,5% den größten Anteil an Krebserkrankungen mit Hirnmetastasen, es folgt das CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary, Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor) mit 15,1%. Oberlokalisierung Mamma mit 3,4%, Harnorgane mit 2,3% und Verdauungsorgane mit 1,2% an zerebral metastasierenden Tumoren belegen Plätze 3 bis 5. Der prozentuale Anteil der Oberlokalisierung: Periphere Nerven und autonomes Nervensystem, sowie der Lokalisation: Andere und mangelhaft bezeichnete Lokalisationen, weisen bei nur 1 Hirnmetastase und einem, im Vergleich zu den anderen Lokalisationen, relativ kleinem Gesamtwert (...Nervensystem n=19, ...andere n=23) einen nicht vergleichbaren Wert auf, so dass diese in der Betrachtung der Häufigkeit des klinischen Auftretens eine untergeordnete Rolle spielen. Abbildung 23 veranschaulicht die Ergebnisse.

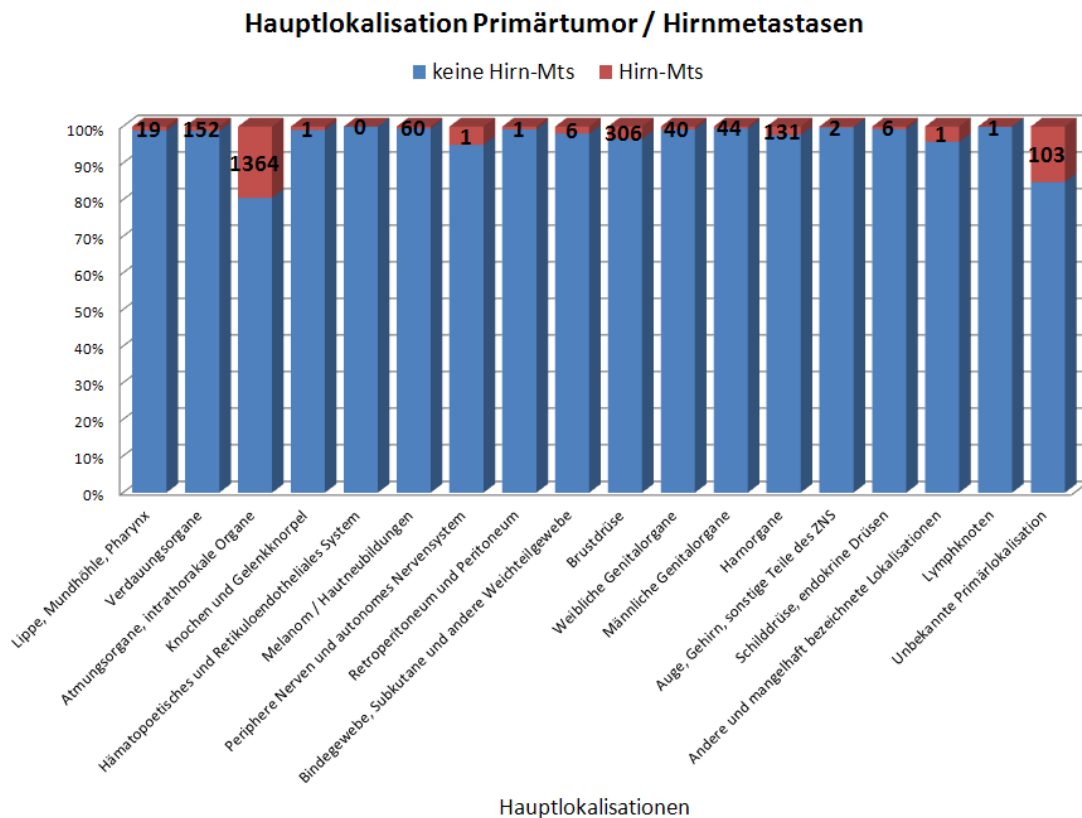


Abbildung 22: Hauptlokalisierung Primärtumor / Hirnmetastasen

### **3.4 Verteilung 5 häufiger Karzinomerkrankungen nach UICC-Klassifikation**

Die UICC - Klassifikation ist von der 1933 gegründeten internationalen Organisation “Union internationale contre le cancer” publiziert, welche Karzinomerkrankungen statistisch nach der TNM-Klassifikation in fünf Stadien einteilt. So ergeben bestimmte Tumortyp-Kombinationen die Kategorien Stadium 0 bis Stadium IV. Die Einteilung ist klinisch orientiert und ermöglicht eine bessere Abwägung der Therapieoptionen und prognostischen Aussagen. Als Stadium wurde in dieser Arbeit das initiale Stadium bei Erstdiagnose angegeben. So befanden sich Patienten die bereits bei Erstdiagnose des Primärtumors Hirnmetastasen aufwiesen im Stadium IV. Bei den übrigen Fällen sind die Hirnmetastasen erst im Krankheitsverlauf entstanden. Zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung liegt damit automatisch ein Stadium IV vor, das initiale Stadium war jedoch Stadium I, II, III oder unbekannt, wie im Folgenden für die häufigsten Lokalisationen angegeben.

### 3.4.1 Primärlokalisierung Thorax

UICC-Stadium	Häufigkeit	Prozent
Stadium I	57	4,21
Stadium II	53	3,91
Stadium III	222	16,4
Stadium IV	854	63,11
Stadium unbekannt	167	12,34
Gesamt	1353	100

Tabelle 4: Primärlokalisierung Thorax nach UICC-Klassifikation

#### Verteilung Thoraxkarzinom nach UICC-Stadium

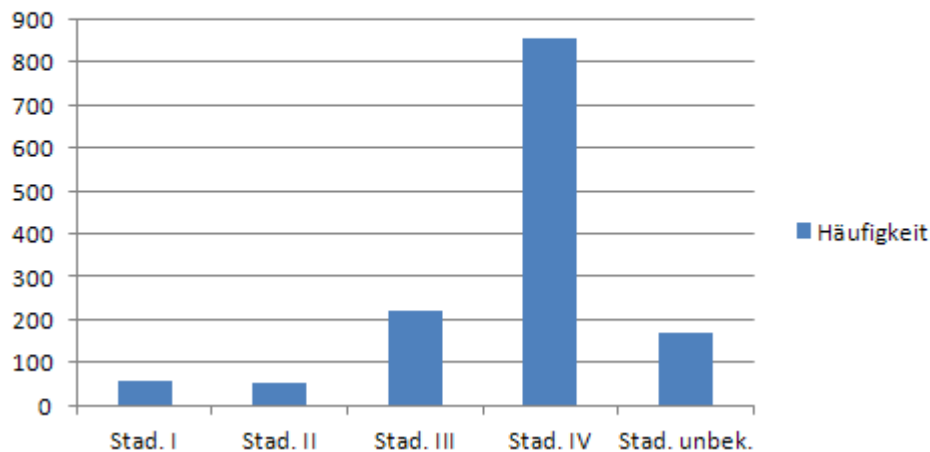


Abbildung 23: Primärlokalisierung Thoraxkarzinom nach UICC-Stadium

Häufig liegt bei Diagnose eines Bronchialkarzinoms bereits eine Metastasierung vor. Die Abbildung zu Tabelle 4 zeigt, dass weit über die Hälfte, 63.11% erst im UICC-Stadium IV diagnostiziert werden, wenn bereits Metastasen vorliegen. Somit liegt ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vor, wenn Patienten im Krankheitsverlauf an Hirnmetastasen bestrahlt werden und daher bereits eine ungünstige Prognose haben. Die meisten Patienten mit der UICC-Klassifikation Stadium IV und Hirnmetastasen sterben in wenigen Monaten[56].

### 3.4.2 Primärlokalisierung Mamma

UICC-Stadium	Häufigkeit	Prozent
Stadium 0	1	0,32
Stadium I	22	7,18
Stadium II	111	36,27
Stadium III	69	22,54
Stadium IV	83	27,12
Stadium unbekannt	20	6,53
Gesamt	306	100

Tabelle 5: Primärlokalisierung Mamma nach UICC-Klassifikation

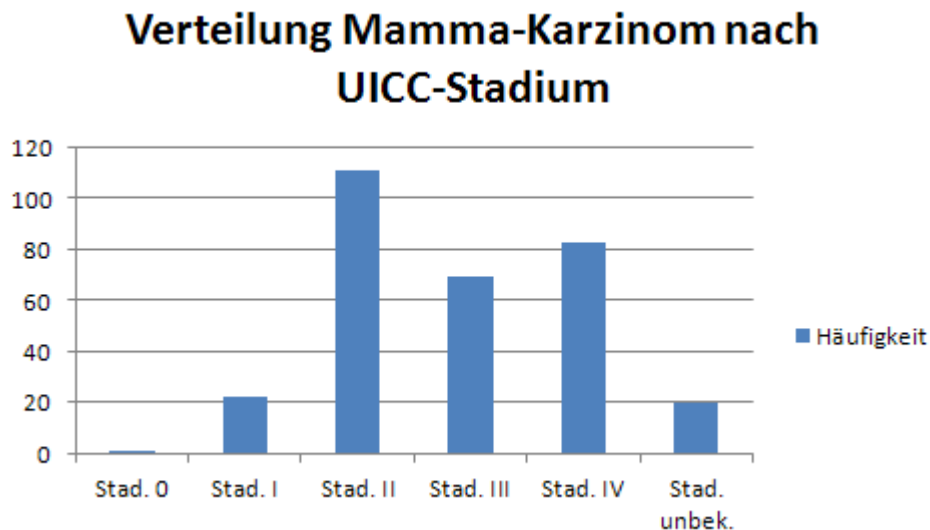


Abbildung 24: Primärlokalisierung Mamma-Karzinom nach UICC-Stadium

Ein Großteil der Patientinnen bei denen ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, waren in der UICC-Klassifizierung in Stadium II (36.27%), in Stadium III (22.54%) und in Stadium IV (27.12 %) einzuordnen. Der prozentual größte Anteil (36,27%) im UICC-Stadium II kann Effekt des Mammographiescreenings sein. Des Weiteren ist mit zunehmender Größe des Mammatumors, dieser zu tasten und weitere diagnostische und therapeutische Schritte werden eingeleitet. Jedoch zeigen die Daten, dass fast 50% der Frauen mit Mammakarzinom erst in einem hohen UICC-Stadium (Stadium III (22.54%) und Stadium IV (27.12 %)) diagnostiziert werden, was dem fortschreitenden Ärztemangel auf dem Land geschuldet sein kann.

### 3.4.3 Primärlokalisierung Ableitende Harnwege

UICC-Stadium	Häufigkeit	Prozent
Stadium 0	1	0,76
Stadium I	14	10,68
Stadium II	20	15,26
Stadium III	19	14,5
Stadium IV	63	48,09
Stadium unbekannt	14	10,68
Gesamt	131	100

Tabelle 6: Primärlokalisierung ableitende Harnwege nach UICC-Klassifikation

#### Verteilung Karzinom der ableitenden Harnwege nach UICC-Stadium

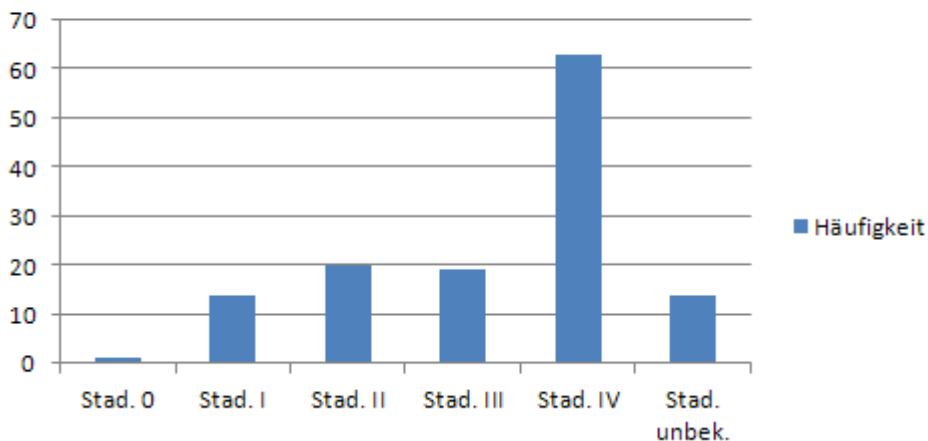


Abbildung 25: Primärlokalisierung ableitende Harnwege

Den größten Anteil an Tumoren der ableitenden Harnwege stellt proportional zum Anteil der urothelialen Oberfläche das Harnblasenkarzinom dar. Besonders ist, dass mehr als 1/3 der Patienten einen urothelialen Zweitumor aufweisen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen[18]. Von 131 erfassten Patienten mit einem Tumor in den ableitenden Harnwegen befanden sich fast die Hälfte (48,09%) bereits im UICC-Stadium IV, somit lokal fortgeschritten und metastasiert.

### 3.4.4 Primärlokalisierung Haut

UICC-Stadium	Häufigkeit	Prozent
Stadium I	8	13,33
Stadium II	9	15
Stadium III	10	16,66
Stadium IV	14	23,33
Stadium unbekannt	19	31,66
Gesamt	60	100

Tabelle 7: Primärlokalisierung Haut nach UICC-Klassifikation

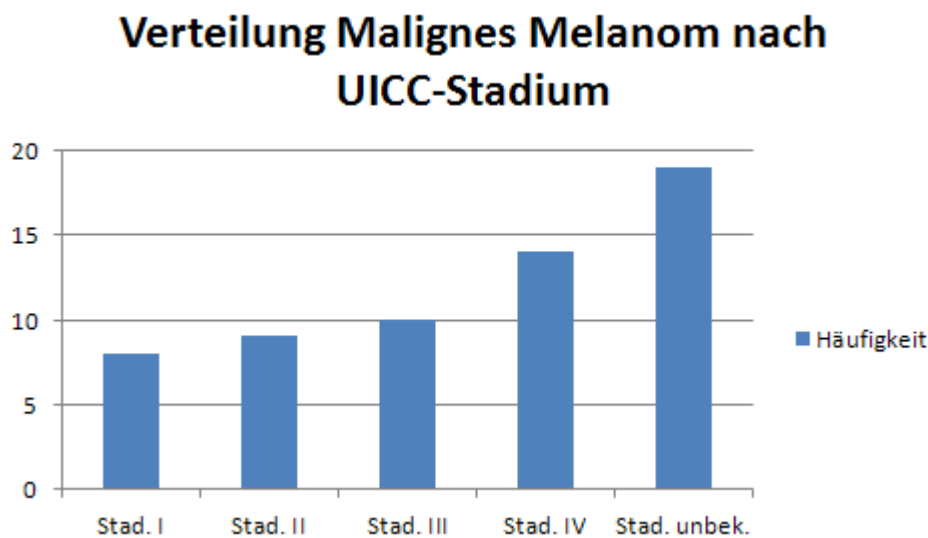


Abbildung 26: Primärlokalisierung Haut nach UICC-Klassifikation

Bei Patienten mit einem Malignen Melanom ist das Risiko für Fernmetastasen direkt von dem vertikalen Tumordurchmesser nach Breslow abhängig. So ändert sich das Risiko von 10% bei Breslow-Dicken unter 1 mm schnell auf 70% bei über 4 mm Breslow-Dicke[45]. Die Verteilung der Tabelle 7 zeigt einen leichten stetigen Anstieg proportional zu den UICC-Stadien, was mit der zunehmender Tumordicke nach Breslow korreliert und somit die zerebrale Metastasierung begünstigen würde.

### 3.4.5 Primärlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt

UICC-Stadium	Häufigkeit	Prozent
Stadium I	6	5,76
Stadium II	14	13,46
Stadium III	34	32,69
Stadium IV	39	37,5
Stadium unbekannt	11	10,57
Gesamt	104	100

Tabelle 8: Primärlokalisierung Unterer Gastrointestinaltrakt nach UICC-Klassifikation

#### Verteilung Unterer Gastrointestinaltrakt nach UICC-Stadium

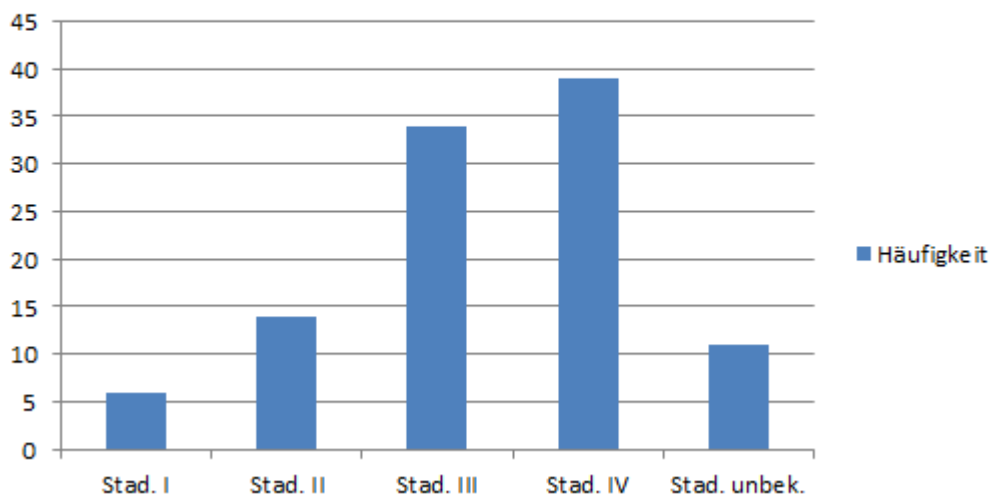


Abbildung 27: Primärlokalisierung Unterer-GIT nach UICC-Klassifikation

Auch bei Patienten mit einer Krebserkrankung lokalisiert im unteren Gastrointestinaltrakt zeigt sich, dass 70% aller Patienten bereits ein fortgeschrittenes Stadium UICC III (32,69%) oder UICC IV (37,5%) aufweisen. Die Inzidenz steigt, trotz Vorsorgeuntersuchungen und allgemeinen Aufklärungsbemühungen. Als weitere Pathogenese ist die Adenom-Karzinom-Sequenz gültig.

### 3.5 Verteilung nach Therapieoption Bestrahlung

Primärlokalisierung	ohne Radiatio	mit Radiatio	Gesamt	%-Anteil Radiatio
Kopf-Hals	12	18	30	60
oberer GIT	11	26	37	70,3
unterer GIT	32	72	104	69,2
Leber-Galle-Pankreas	3	7	10	70
Thorax	416	937	1353	69,3
Knochen	0	1	1	100
Haemat.-Syst	0	0	0	0
Haut	15	45	60	75
Mamma	85	221	306	72,2
Vag./äuß. weibl. Genital	0	1	1	100
Cervix uteri	5	4	9	44,4
Corpus uteri	4	8	12	66,7
Ovar	1	15	16	93,8
Prostata	12	21	33	63,6
Hoden	3	7	10	70
ableit. Harnwege	44	87	131	66,4
Gehirn	1	0	1	0
Schilddrüse	1	3	4	75
Lymphknoten	0	1	1	100
unbek. Primärlök.	26	77	103	74,8
Andere	4	12	16	75
Gesamt	675	1563	2238	69,8

Tabelle 9: Primärlokalisierung mit- /ohne Hirnbestrahlung

Abbildung 29 zeigt in Verbindung mit Tabelle 9 die Verteilung der Patienten mit und ohne Hirnbestrahlung bei Hirnmetastasen in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors. Zu sehen ist, dass sich die Bestrahlungshäufigkeiten bei den 5 häufigsten Primärlokalisationen sehr ähneln. Patienten mit Tumorerkrankungen im Gastrointestinaltrakt (unterer und oberer Gastrointestinaltrakt zusammen gefasst), welche Hirnmetastasen verursacht haben wurden in 69,5% aller Fälle zerebral bestrahlt. Mit der Primärlokalisierung Thorax waren es 69,3%, Mamma 72,2%, ableitende Harnwege 66,4% und CUP-Syndrom 74,8%. Es wurden somit 69,8% aller diagnostizierten Patienten mit Hirnmetastasen bestrahlt.



### 3.5.1 alternative Therapieoption bei Patienten mit Hirnmetastasen ohne Hirnbestrahlung

Das nur knapp 70% der Patienten mit Hirnmetastasen auch eine Ganzhirnbestrahlung erhielten erscheint auffällig wenig. Die Indikation zur zerebralen Radiatio wurde bei der Diagnose Hirnmetastasen in fast allen Fällen gestellt. So ergaben Nachforschungen, dass zunächst bei 77 Patienten der 675 Patienten mit Hirnmetastasen ohne Radiatio keine vollständigen Registerdaten vorlagen. Des Weiteren ergab die Auswertung, dass 88 (13%) der betrachteten Patienten mit Hirnmetastasen ohne Ganzhirnbestrahlung eine operative Exstirpation durch die Neurochirurgen erhielten (6 Fälle mit OP und Chemotherapie, wurden den jeweiligen Medikamenten zusortiert). Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über die erfolgte Chemotherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen ohne dokumentierte Hirnbestrahlung (n=675). Die Wahl der Chemotherapie erfolgte mit palliativer Zielsetzung und abhängig von der Lokalisation und Histologie des Primärtumors, sowie nach individuellen Kriterien (Rezeptorstatus, Mutationsstatus, bisheriger Therapieverlauf, Begleiterkrankungen und Allgemeinbefinden des Patienten). Bei doppelten Einträgen (Therapien) wurde die zeitlich erste Therapie im Zusammenhang mit der Hirnmetastasierung gezählt. 24 Patienten (davon 2 Patient mit neurochirurgischer Operation) erhielten eine Chemotherapie mit Topotecan. Jeweils 1 Patient erhielt die intrathekale Gabe von Cytarabin (liposomale Depotform von Ara-C = DepoCyte) und einmal Thiotriethylenphosphoramid (Thiotepa). 4 Patienten erhielten eine intrathekale Therapie mit Methotrexat (MTX), wenn ebenfalls eine Meningeosis karzinomatosa vorlag. In 1 Fall wurde Temozolomid (Temodal) verabreicht, was hauptsächlich Einsatz in der Therapie der Glioblastoma multiforme und malignen Gliome findet. Auffällig ist eine Vielzahl von Therapien (teils im Rahmen einer Poly-Chemotherapie) mit CCNU (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea = Lomustin), 95 Fälle, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Diagnose der Hirnmetastase(n) stehen. In weiteren Fällen erfolgte die Chemotherapie mit Lapatinib (4), Dacarbazin (2), Idarubicin (1) und eine Mistel-Therapie (2). Zusammengefasst erhielten 136 (20%) von 598 (+ 77 zensiert) Patienten eine Chemotherapie der Hirnmetastasen im Rahmen der palliativen Krebstherapie, weitere 88 Patienten wurden an den Hirnmetastasen operiert. Des Weiteren wurde in vereinzelt Fällen bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen, welche somit als Zufallsbefund erhoben wurden eine Chemotherapie entsprechend des Primärtumors durchgeführt und auf eine zerebrale Radiatio verzichtet.

<b>Substanz</b>	<b>erste Therapie pro Patient</b>	<b>Prozent (%)</b>	<b>Chemotherapie und OP</b>
Topotecan	24	3,6	2
Cytarabin (intrathekal)	1	0,1	1
Thiotepa (intrathekal)	1	0,1	
Methotrexat (intrathekal)	4	0,6	
Temodal	1	0,1	1
CCNU (Lomustin)	95	14,1	1
o.n.Ang. (intrathekal)	1	0,1	
Lapatinib	4	0,6	1
Dacarbazin	2	0,3	
Idarubicin	1	0,1	
Mistel	2	0,3	
alle Substanzen	136	20,1	
Gesamt	675	100,0	

Tabelle 10: Übersicht Chemotherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen ohne Ganzhirnbestrahlung

Nicht in jedem Fall ist eine Therapie mittels Hirnbestrahlung sinnvoll und möglich. Oftmals ist der Progress der Grunderkrankung therapielimitierend. Jedoch können Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, sowie ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit oder speziell Kopfschmerzen durch eine Hirnbestrahlung deutlich gebessert werden[42].

Ob bei Patienten Nebenwirkungen einer Bestrahlungstherapie auftreten, lässt sich pauschal nicht beantworten. Abhängig ist dies meist von der Bestrahlungsdosis, der Größe des Bestrahlungsfeldes und von der Empfindlichkeit des bestrahlten Organs. Ebenfalls wirkt sich der Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen des Patienten auf die Verträglichkeit der Strahlentherapie aus. Schwere und dauerhaft bleibende Nebenwirkungen der Hirnbestrahlung treten relativ selten auf[29]. Oftmals bessern sich die Nebenwirkungen nach Beendigung der Bestrahlungstherapie (1.3.1).

### 3.6 Verteilung nach Bestrahlungsdosis

Bei Hirnmetastasen wird üblicherweise das Gehirn bis 30 Gy Gesamtdosis bestrahlt. Den klinischen Umständen und dem Befinden des Patienten angepasst, kann die Strahlendosis aber individuell variiert werden. Bei 1558 Patienten, welche Gesamtdosen von 2 Gy bis 96 Gy erhielten, zeigt sich folgende Verteilung. In Abbildung 30 ist zu sehen, dass 757 Patienten, also 48.6% mit einer Gesamtdosis von 30 Gray bestrahlt wurden. In den Fällen, in welchen die Gesamtdosis von 30 Gy nicht erreicht worden ist, kam es im Krankheitsverlauf zur weiteren Zustandsverschlechterung, welche eine Fortsetzung der Bestrahlungstherapie unmöglich machte. Die Gesamtbestrahlungsdosis bezieht sich auf den gesamten Krankheitsverlauf. Bei einem erneuten Krankheitsprogress

## Primärlokalisierung mit-/ohne Hirnbestrahlung

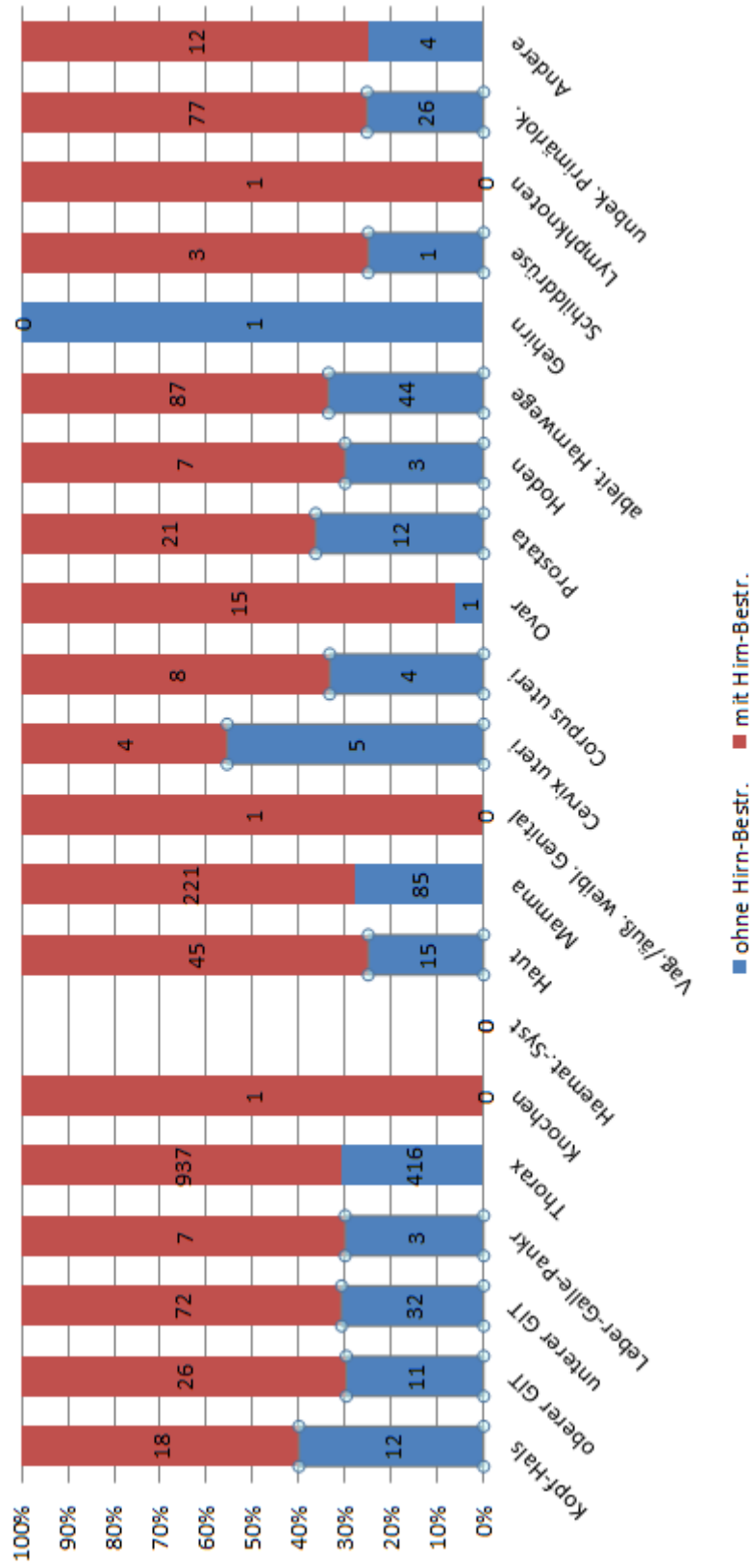


Abbildung 28: Verteilung Primärlokalisierung mit- / ohne Hirnbestrahlung

wurde ein zweiter Bestrahlungszyklus indiziert, was Gesamtdosisen über 30 Gy erklärt.

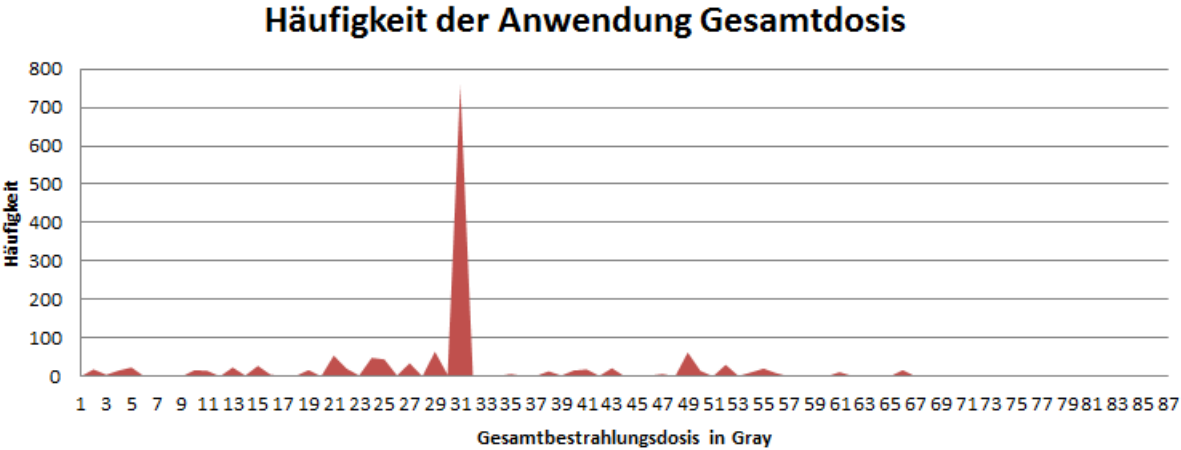


Abbildung 29: Verteilung der Gesamtdosis

### **3.7 Verteilung nach Überlebenszeit ab Diagnose des Primärtumors (T) und Hirnmetastasen**

In den folgenden Diagrammen wird die Überlebensfunktion für 2053 Patienten mit Hirnmetastasen beschrieben, welche im Zeitraum 1993 bis August 2010 im Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam, im Krebsregister aufgeführt wurden. Geordnet wurden die Fälle nach der Hauptlokalisation des Primärtumors. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wird die Überlebenszeit der Patienten mit und ohne Bestrahlung der Hirnmetastasen ab Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors und im Krankheitsverlauf aufgetretenen Hirnmetastasen miteinander verglichen. Dabei repräsentiert die grüne Kurve die Überlebenszeit der Patienten mit Radiatio (Ganzhirnbestrahlung), die blaue Kurve die Überlebenszeit der Patienten ohne Radiatio (Ganzhirnbestrahlung). Die Überlebenszeit wird in Monaten angegeben.

### 3.7.1 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Kopf-Hals

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	12	12	0
ja	18	18	0
Gesamt	30	30	0

Tabelle 11: Hauptlokalisierung Kopf-Hals (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	31,000	13,663	4,221	57,779
ja	20,000	2,121	15,842	24,158
gesamt	21,000	2,739	15,632	26,368

Tabelle 12: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Kopf-Hals (in Monaten)

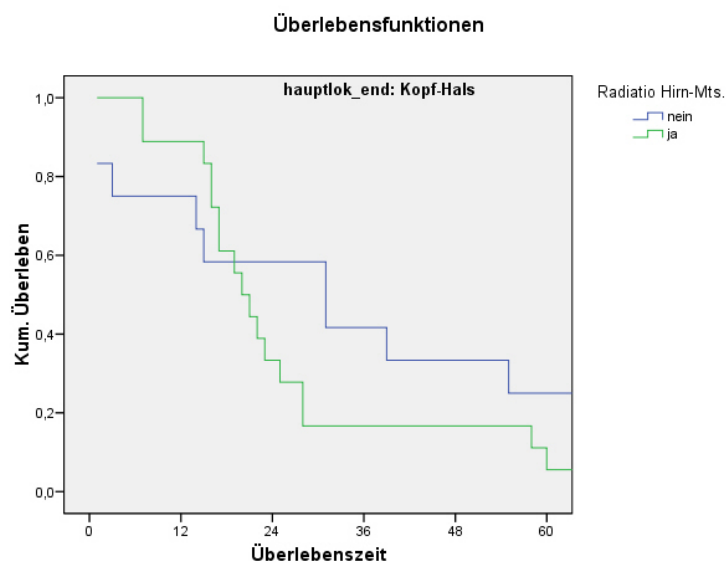


Abbildung 30: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung Kopf-Hals (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.2 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung oberer Gastrointestinaltrakt

Radiatio der Hirnmetastase	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	11	10	1 (9,1%)
ja	26	23	3 (11,5%)
Gesamt	37	33	4 (10,8%)

Tabelle 13: Hauptlokalisierung oberer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	7,000	2,477	2,145	11,855
ja	11,000	5,566	0,091	21,909
gesamt	9,000	2,903	3,309	14,691

Tabelle 14: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung oberer GIT (in Monaten)

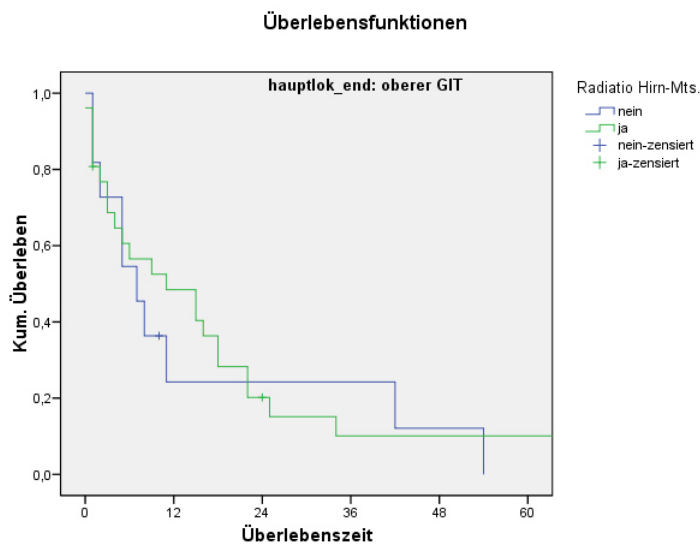


Abbildung 31: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung oberer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.3 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt

Radiatio der Hirnmetastase	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	32	27	5 (15.6%)
ja	72	65	7 (9.7%)
Gesamt	104	92	12 (11.5%)

Tabelle 15: Hauptlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	28,000	7,359	13,576	42,424
ja	40,000	7,233	25,823	54,177
gesamt	35,000	2,463	30,173	39,827

Tabelle 16: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung unterer GIT (in Monaten)

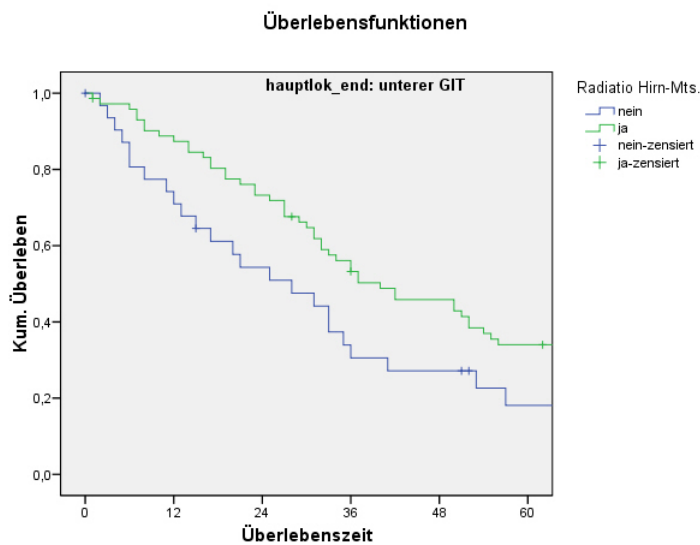


Abbildung 32: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab T-Diagnose)



### 3.7.4 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Leber-Galle-Pankreas

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	3	3	0
ja	7	6	1(14.3%)
Gesamt	10	9	1(10%)

Tabelle 17: Hauptlokalisierung Leber-Galle-Pankreas (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	9,000	4,899	0,000	18,602
ja	21,000	7,398	6,501	35,499
gesamt	10,000	1,476	7,108	12,892

Tabelle 18: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Leber-Galle-Pankreas (in Monaten)

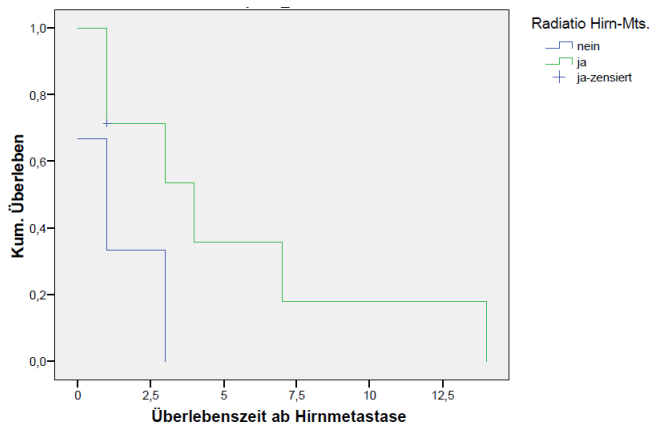


Abbildung 33: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung Leber-Galle-Pankreas (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.5 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Thorax

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	416	380	36 (8.7%)
ja	937	870	67 (7.2%)
Gesamt	1353	1250	103 (7.6%)

Tabelle 19: Hauptlokalisierung Thorax (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	9,000	0,515	7,991	10,009
ja	10,000	0,416	9,184	10,816
gesamt	10,000	0,327	9,360	10,640

Tabelle 20: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Thorax (in Monaten)

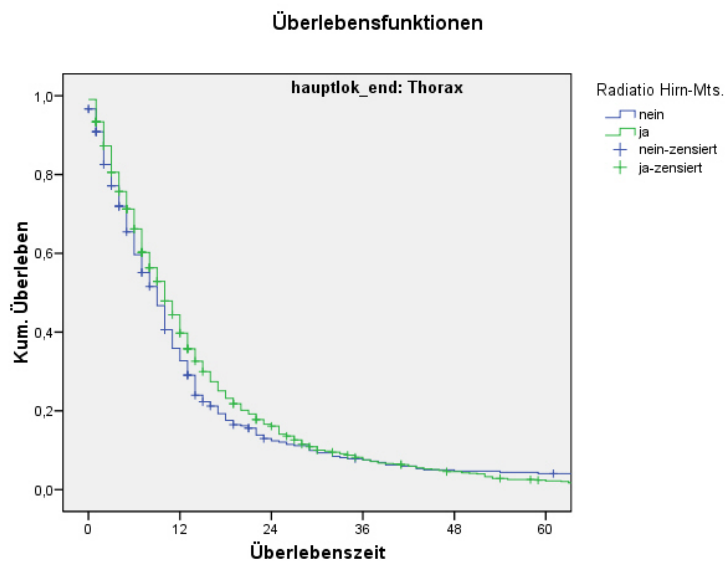


Abbildung 34: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung Thorax (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.6 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Haut

Radiatio der Hirnmetastase	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert
nein	15	12	3 (20.0%)
ja	45	43	2 (4.4%)
Gesamt	60	55	5 (8.3%)

Tabelle 21: Hauptlokalisierung Haut (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	32,000	19,589	0,000	70,395
ja	35,000	3,862	27,431	42,569
gesamt	35,000	3,762	27,626	42,374

Tabelle 22: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Haut (in Monaten)

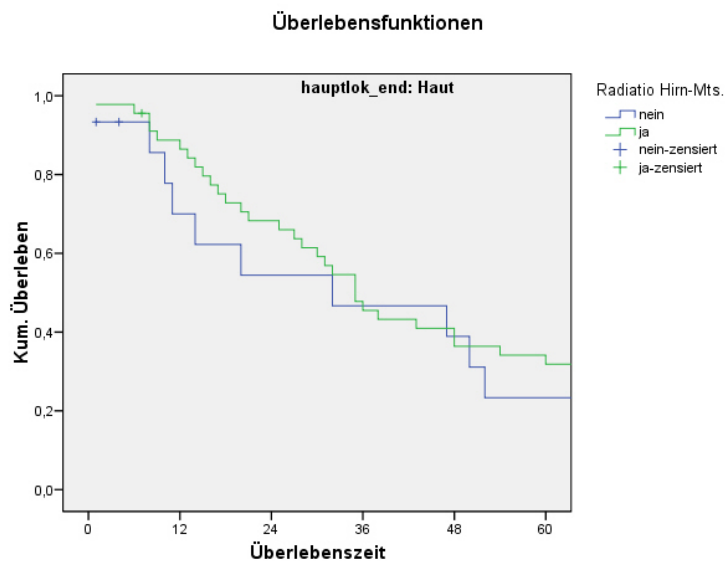


Abbildung 35: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung Haut (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.7 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Mamma

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	85	69	16 (18.8%)
ja	221	197	24 (10.9%)
Gesamt	306	266	40 (13.1%)

Tabelle 23: Hauptlokalisierung Mamma (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	53,000	9,186	34,996	71,004
ja	48,000	4,821	38,551	57,449
gesamt	49,000	3,791	41,570	56,430

Tabelle 24: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Mamma (in Monaten)

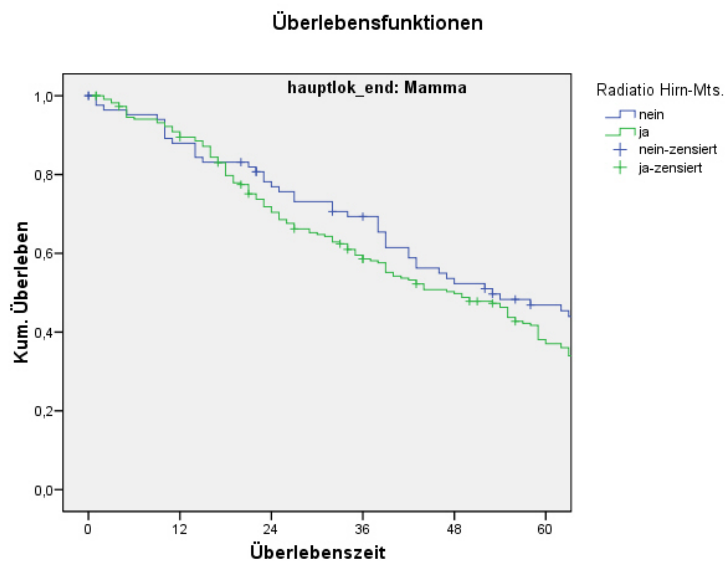


Abbildung 36: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung Mamma (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.8 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Cervix Uteri

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	5	5	0
ja	4	3	1(25 %)
Gesamt	9	8	1 (11.1%)

Tabelle 25: Hauptlokalisierung Cervix Uteri (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	29,000	8,764	11,823	46,177
ja	19,000	15,500	0,000	49,380
gesamt	29,000	11,926	5,626	52,374

Tabelle 26: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Cervix Uteri (in Monaten)

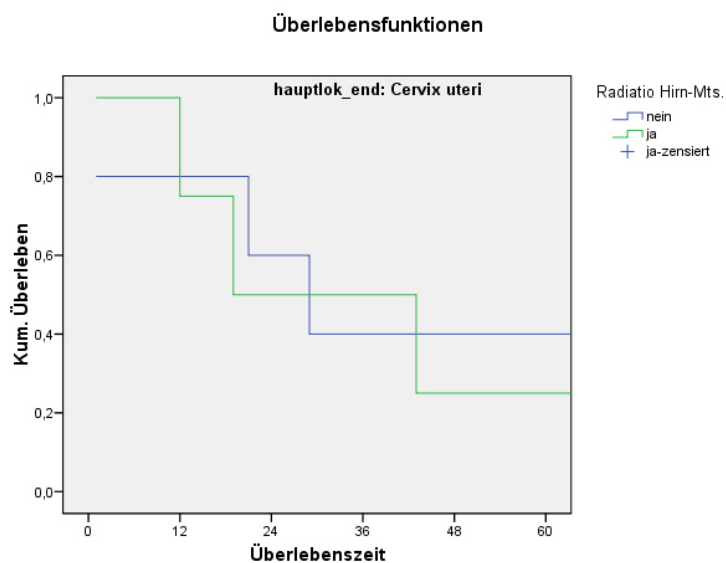


Abbildung 37: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung Cervix Uteri (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.9 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Corpus Uteri

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	4	4	0
ja	8	5	3 (37.5%)
Gesamt	12	9	3 (25%)

Tabelle 27: Hauptlokalisation Corpus Uteri (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	25,000	10,500	4,420	45,580
ja	23,000	9,859	3,676	42,324
gesamt	25,000	2,185	20,718	29,282

Tabelle 28: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Corpus Uteri (in Monaten)

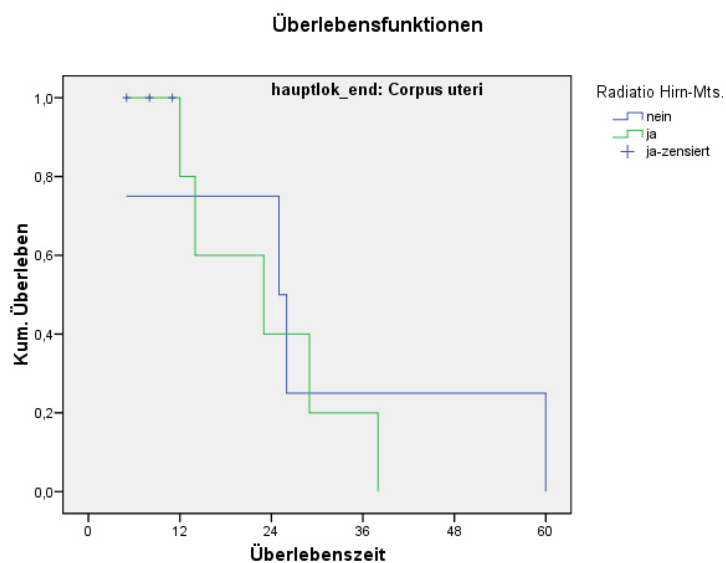


Abbildung 38: Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Corpus Uteri (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.10 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Ovar

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtanzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	1	1	0
ja	15	14	1 (6.7%)
Gesamt	16	15	1 (6.3%)

Tabelle 29: Hauptlokalisierung Ovar (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	43,000	-(n=1)	-	-
ja	28,000	1,845	24,385	31,615
gesamt	28,000	1,925	24,228	31,772

Tabelle 30: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Ovar (in Monaten)

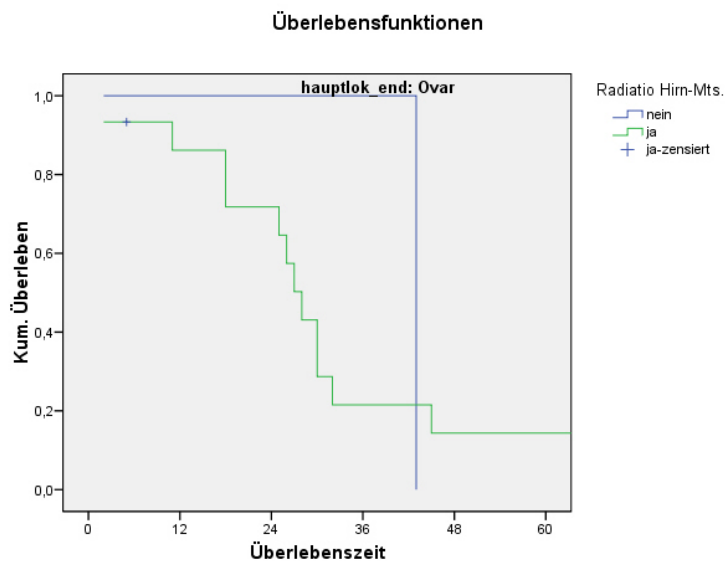


Abbildung 39: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung Ovar (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.11 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Prostata

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	12	10	2 (16.7%)
ja	21	21	0
Gesamt	33	31	2 (6.1%)

Tabelle 31: Hauptlokalisation Prostata (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	55,000	11,010	33,421	76,579
ja	62,000	17,547	27,609	96,391
gesamt	59,000	8,485	42,369	75,631

Tabelle 32: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Prostata (in Monaten)

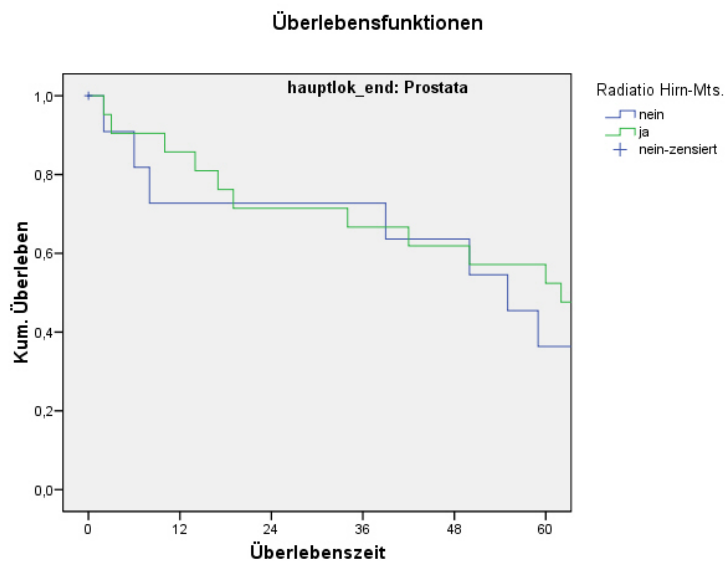


Abbildung 40: Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Prostata (Überleben ab T-Diagnose)



### 3.7.12 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Hoden

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	3	2	1 (33.3%)
ja	7	6	1 (14.3%)
Gesamt	10	8	2 (20%)

Tabelle 33: Hauptlokalisierung Hoden (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	22,000	4,899	12,398	31,602
ja	9,000	1,309	6,434	11,566
gesamt	16,000	8,696	0,000	33,045

Tabelle 34: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Hoden (in Monaten)

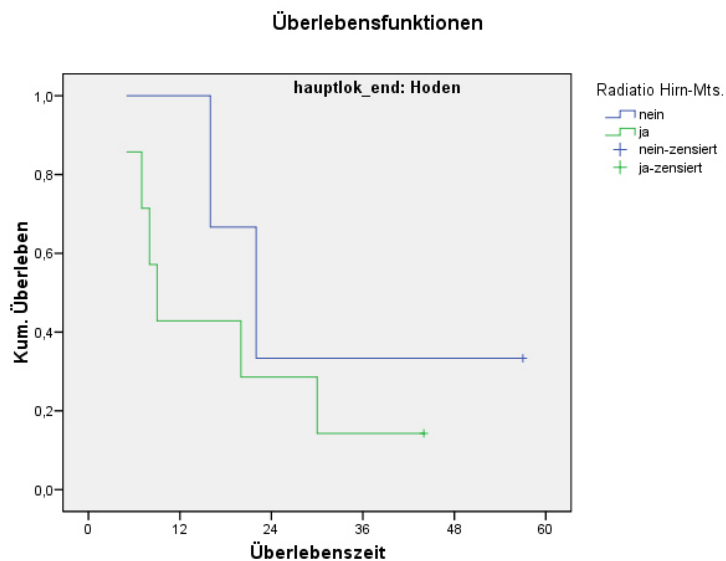


Abbildung 41: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung Hoden (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.13 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung ableitende Harnwege

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	44	37	7 (15.9%)
ja	87	79	8 (9.2%)
Gesamt	131	116	15 (11.5%)

Tabelle 35: Hauptlokalisierung ableitende Harnwege (Überleben ab T-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	25,000	5,493	14,233	35,767
ja	27,000	2,658	21,790	32,210
gesamt	27,000	2,433	22,231	31,769

Tabelle 36: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung ableitende Harnwege (in Monaten)

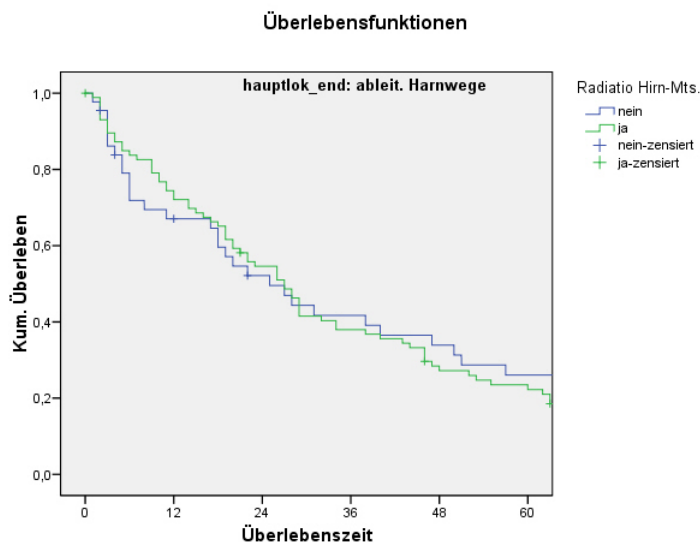


Abbildung 42: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung ableitende Harnwege (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.14 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Schilddrüse

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert
nein	1	1	0
ja	3	2	1 (33.3%)
Gesamt	4	3	1(25%)

Tabelle 37: Hauptlokalisierung Schilddrüse (Überleben ab T-Diagnose)



Abbildung 43: Überlebensfunktion der Hauptlokalisierung Schilddrüse (Überleben ab T-Diagnose)

### 3.7.15 Überlebensfunktion CUP-Syndrom

Radiatio der Hirnmetastasen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	26	20	6 (23.1%)
ja	77	70	7 (9.1%)
Gesamt	103	90	13 (12.6%)

Tabelle 38: unbekannte Primärlokalisierung (Überleben ab CUP-Diagnose)

Radiatio der Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	6,000	1,421	3,214	8,786
ja	4,000	0,660	2,706	5,294
gesamt	5,000	0,570	3,883	6,117

Tabelle 39: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung CUP-Syndrom (in Monaten)

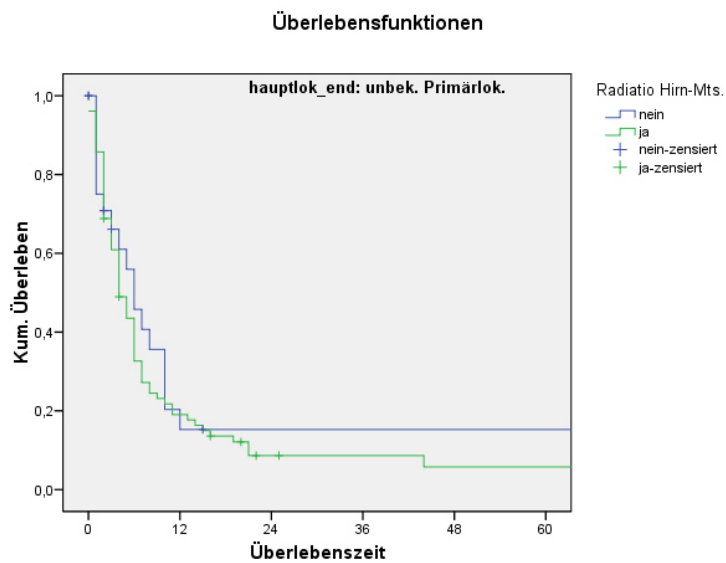


Abbildung 44: Überlebensfunktion CUP-Syndrom (Überleben ab CUP-Diagnose)

Lokalisation	med. Ülz. -mit Radiatio	med. Ülz. -ohne Radiatio	Bilanz durch Radiatio
oberer GIT	11	7	+4
unterer GIT	40	28	+12
Thorax	10	9	+1
Haut	35	32	+3
Mamma	48	53	-5
ableitende Harnwege	27	25	+2
CUP-Syndrom	4	6	-2

Tabelle 40: Vergleich der medianen Überlebenszeit (Ülz.) in Monaten mit/ohne Radiatio ausgewählter Tumorlokalisationen

### 3.8 Verteilung Überlebenszeit ab Beginn Hirnbestrahlung bei Patienten mit Hirnmetastasen nach Hauptlokalisation

Nachfolgend werden die Überlebenszeiten in Monaten der Patienten mit Hirnmetastasen ab Beginn der zerebralen Radiatio in Kaplan-Meier-Diagrammen aufgeführt. Diese sind nach der Hauptlokalisation des Primärtumors geordnet.

#### 3.8.1 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Kopf-Hals

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
17	17	0

Tabelle 41: Kopf-Hals (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	0,338	2,337	3,663

Tabelle 42: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Kopf-Hals ab Beginn Radiatio (in Monaten)

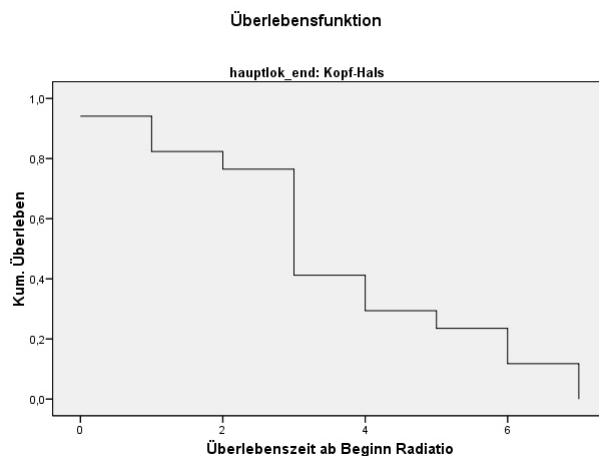


Abbildung 45: Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Kopf-Hals (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.2 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung oberer Gastrointestinaltrakt

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
25	22	3 (12.0%)

Tabelle 43: oberer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	0,432	2,154	3,846

Tabelle 44: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung oberer GIT ab Beginn Radiatio (in Monaten)

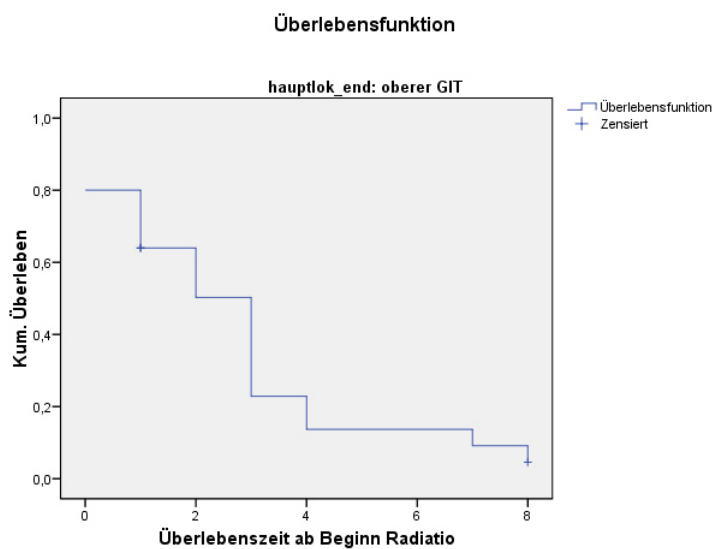


Abbildung 46: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung oberer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.3 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
72	65	7 (9.7%)

Tabelle 45: unterer Gastrointestinaltrakt

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
4,000	0,421	3,175	4,825

Tabelle 46: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung unterer GIT ab Beginn Radiatio (in Monaten)

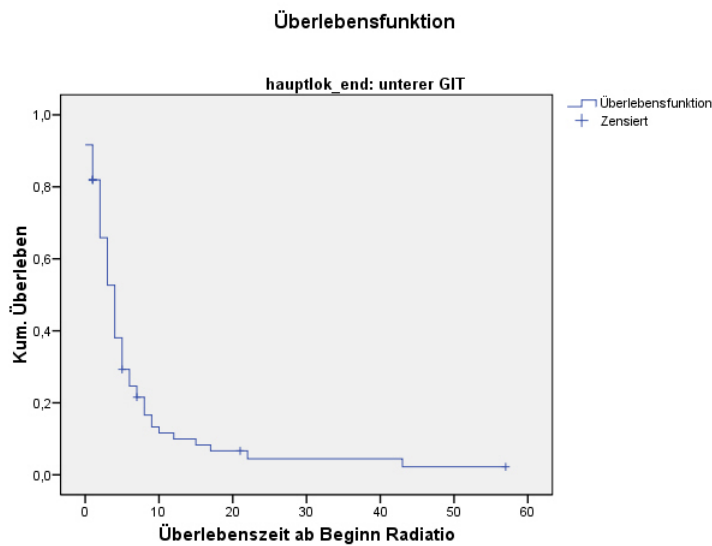


Abbildung 47: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)



### 3.8.4 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Leber Galle Pankreas

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
7	6	1 (14.3%)

Tabelle 47: Leber Galle Pankreas

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
4,000	1,663	0,741	7,259

Tabelle 48: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Leber Galle Pankreas ab Beginn Radiatio (in Monaten)

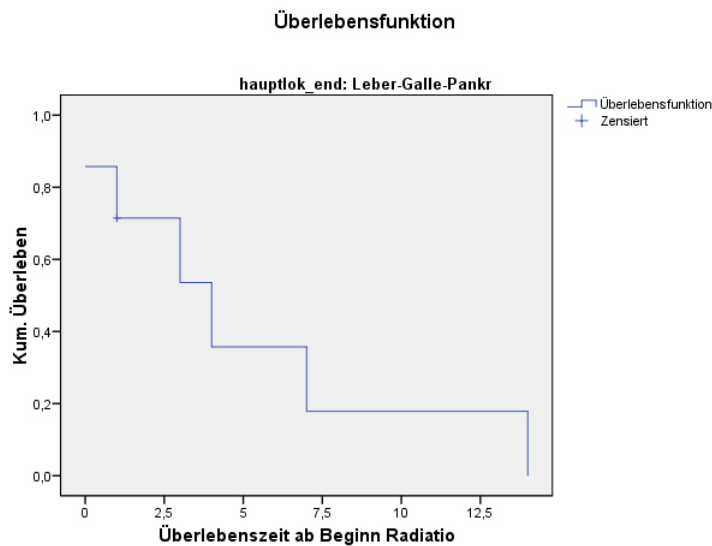


Abbildung 48: Überlebensfunktion Hauptlokalisation Leber Galle Pankreas (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.5 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Thorax

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
926	860	66 (7.1%)

Tabelle 49: Überlebensfunktion Hauptlokalisation Thorax (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	0,127	2,750	3,250

Tabelle 50: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Thorax ab Beginn Radiatio (in Monaten)

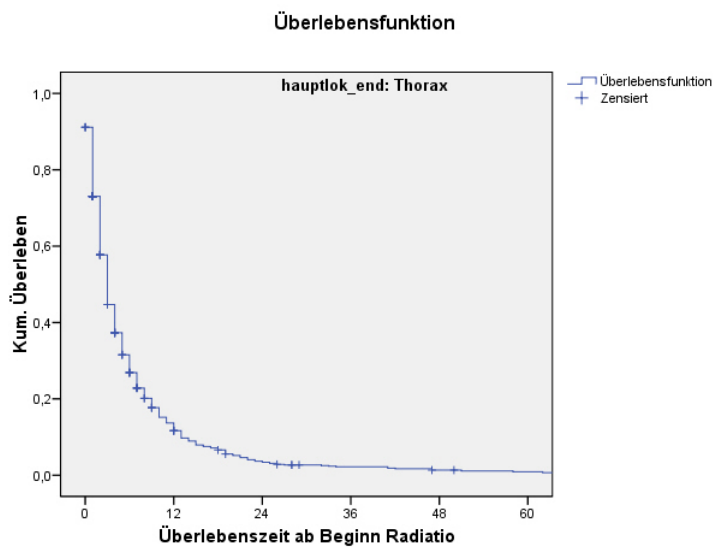


Abbildung 49: Überlebensfunktion Hauptlokalisation Thorax (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.6 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Haut

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
45	43	2 (4.4%)

Tabelle 51: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Haut (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	0,542	1,937	4,063

Tabelle 52: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Haut ab Beginn Radiatio (in Monaten)

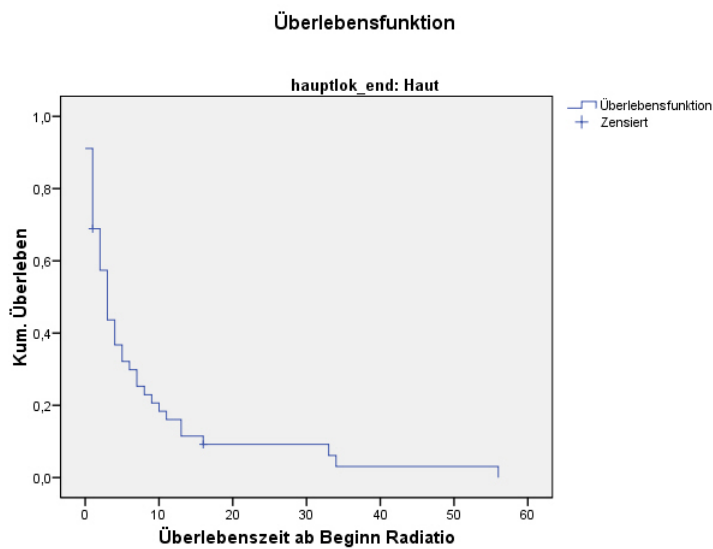


Abbildung 50: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Haut (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.7 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Mamma

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
218	194	24 (11.0%)

Tabelle 53: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Mamma (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
5,000	0,606	3,812	6,188

Tabelle 54: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Mamma ab Beginn Radiatio (in Monaten)

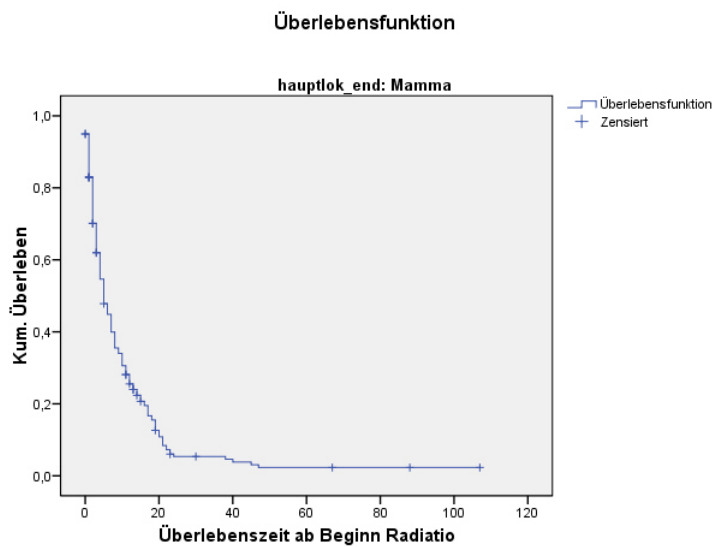


Abbildung 51: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Mamma (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.8 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Cervix Uteri

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
4	3	1 (25%)

Tabelle 55: Überlebensfunktion Hauptlokalisation Cervix Uteri (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

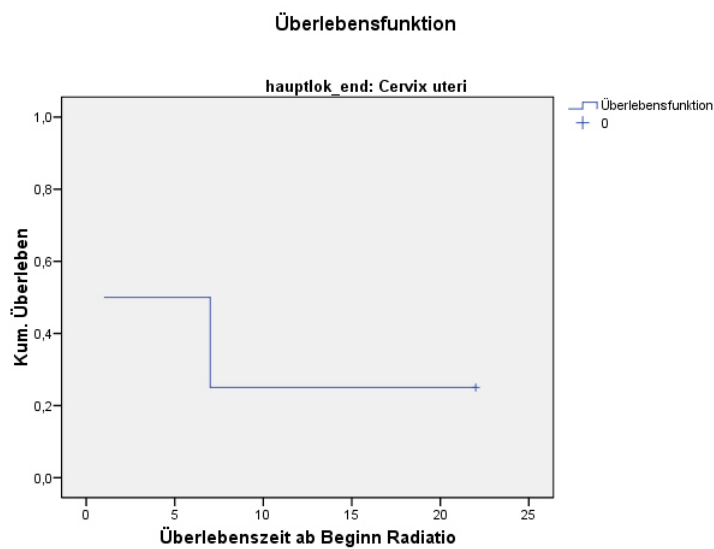


Abbildung 52: Überlebensfunktion Hauptlokalisation Cervix Uteri (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.9 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Corpus Uteri

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
8	5	3 (37.5%)

Tabelle 56: Überlebensfunktion Hauptlokalisation Corpus Uteri (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	0,433	2,151	3,849

Tabelle 57: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Corpus Uteri ab Beginn Radiatio (in Monaten)

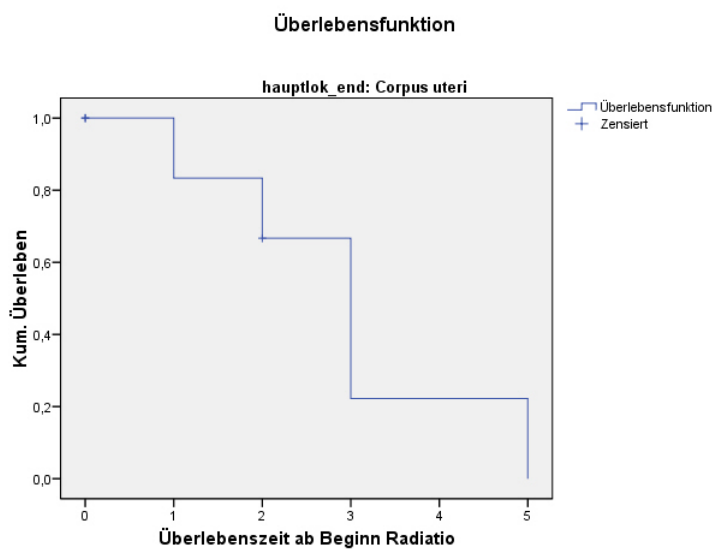


Abbildung 53: Überlebensfunktion Hauptlokalisation Corpus Uteri (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.10 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Ovar

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
15	14	1 (6.7%)

Tabelle 58: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Ovar (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	1,138	0,769	5,231

Tabelle 59: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Ovar ab Beginn Radiatio (in Monaten)

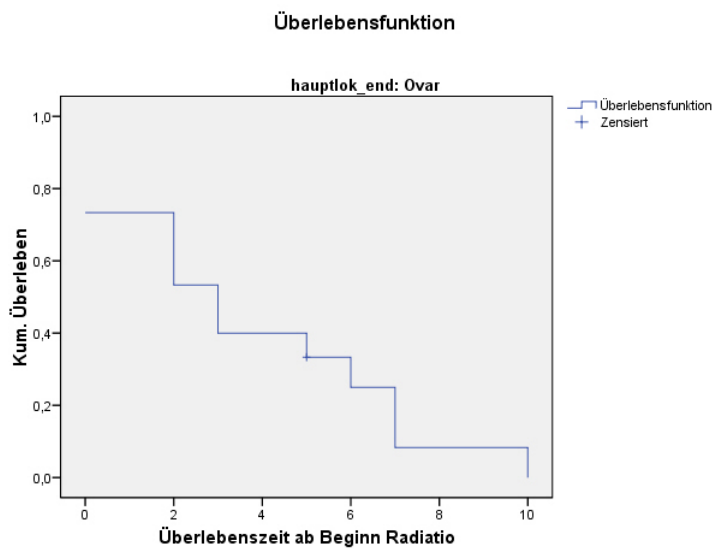


Abbildung 54: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Ovar (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.11 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Prostata

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
21	21	0

Tabelle 60: Überlebensfunktion Hauptlokalisation Prostata (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
2,000	1,309	0,000	4,566

Tabelle 61: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Prostata ab Beginn Radiatio (in Monaten)

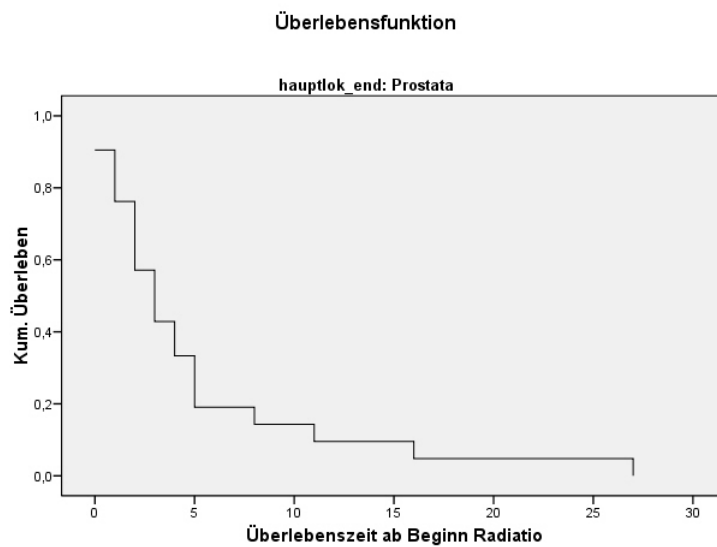


Abbildung 55: Überlebensfunktion Hauptlokalisation Prostata (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)



### 3.8.12 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Hoden

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
7	6	1 (14.3%)

Tabelle 62: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Hoden (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

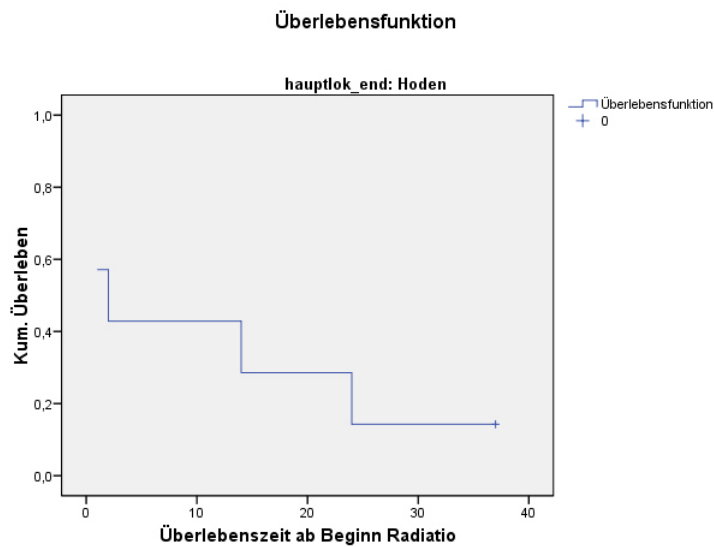


Abbildung 56: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Hoden (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.13 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Ableitende Harnwege

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
87	79	8 (9.2%)

Tabelle 63: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Ableitende Harnwege (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
4,000	0,624	2,777	5,223

Tabelle 64: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Ableitende Harnwege ab Beginn Radiatio (in Monaten)

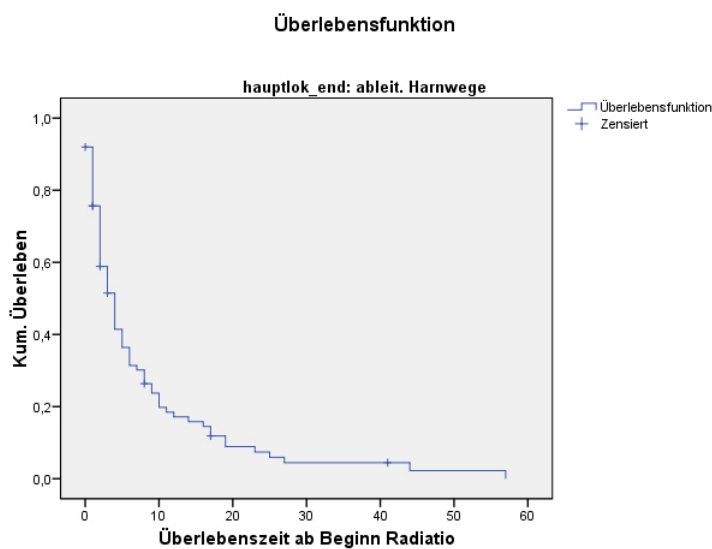


Abbildung 57: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Ableitende Harnwege (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.14 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Schilddrüse

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
3	2	1 (33.3%)

Tabelle 65: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Schilddrüse (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

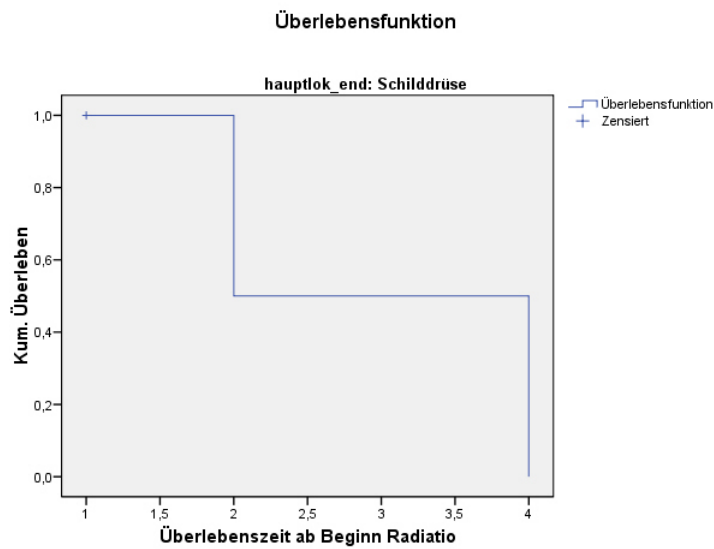


Abbildung 58: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung Schilddrüse (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### 3.8.15 Überlebensfunktion unbekannt Primärlokalisation

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
77	70	7 (9.1%)

Tabelle 66: Überlebensfunktion Hauptlokalisierung CUP-Syndrom (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	0,366	2,283	3,717

Tabelle 67: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung CUP-Syndrom ab Beginn Radiatio (in Monaten)

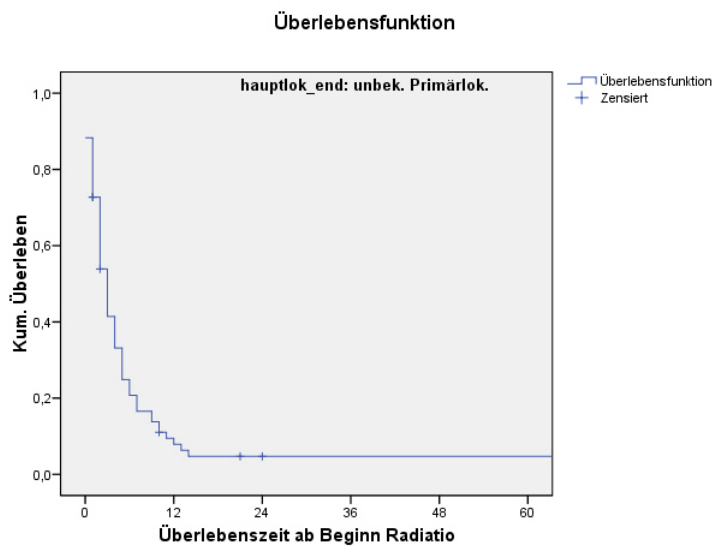


Abbildung 59: Überlebensfunktion CUP-Syndrom (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)

### **3.9 Verteilung Überlebenszeit ab Hirnmetastasierung ohne Hirnbestrahlung, der wichtigsten Hauptlokalisationen**

Ergänzend werden die Überlebenszeiten in Monaten der Patienten ab Diagnose Hirnmetastase(n) ohne Ganzhirnbestrahlung in Kaplan-Meier-Diagrammen aufgeführt. Diese sind nach den wichtigsten Hauptlokalisation des Primärtumors geordnet. Betrachtet wurden folgende Primärlokalisationen: unterer Gastrointestinaltrakt, Thorax, Haut, Mamma, ableitende Harnwege, unbekannte Primärlokalisation. Therapierückzug / Tod, Wohnortwechsel oder auswärtige Bestrahlung sind die häufigsten Gründe, warum Patienten trotz des Vorhandenseins von Hirnmetastasen keiner zerebralen Bestrahlung zugeführt wurden.

### 3.9.1 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung unterer GIT (ohne Radiatio)

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
30	25	5 (16.7%)

Tabelle 68: unterer GIT

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	0,521	1,980	4,020

Tabelle 69: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung unterer GIT ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten)

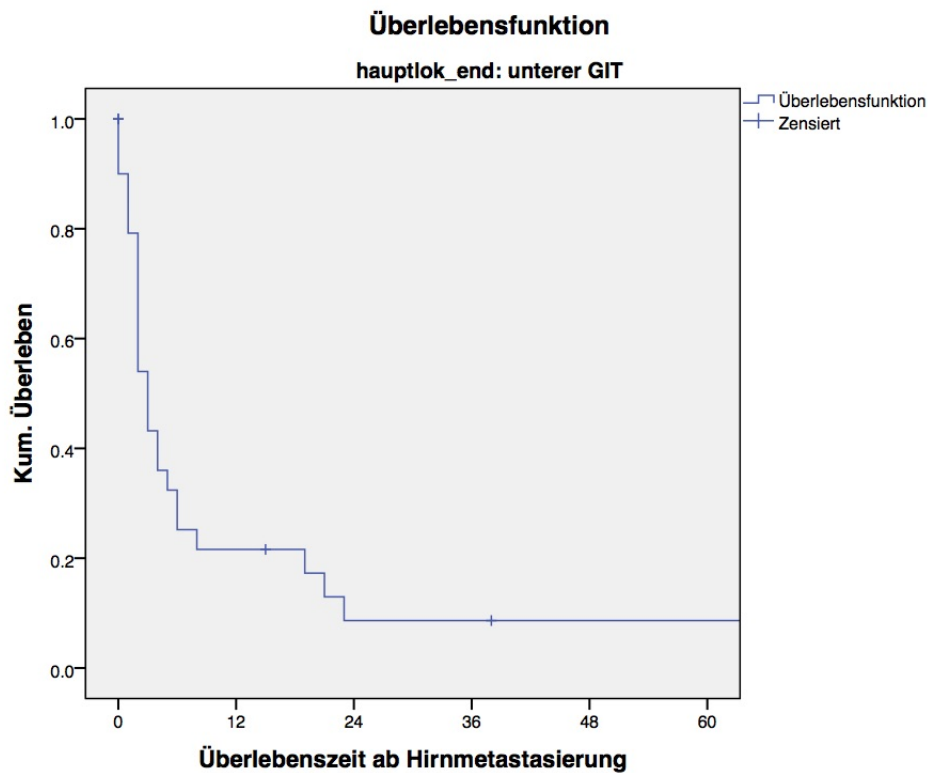


Abbildung 60: Überlebensfunktion unterer GIT ab Hirnmetastase ohne Radiatio

### 3.9.2 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Thorax (ohne Radiatio)

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
364	330	3 (9.3%)

Tabelle 70: Thorax

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	0,227	2,556	3,444

Tabelle 71: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Thorax ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten)

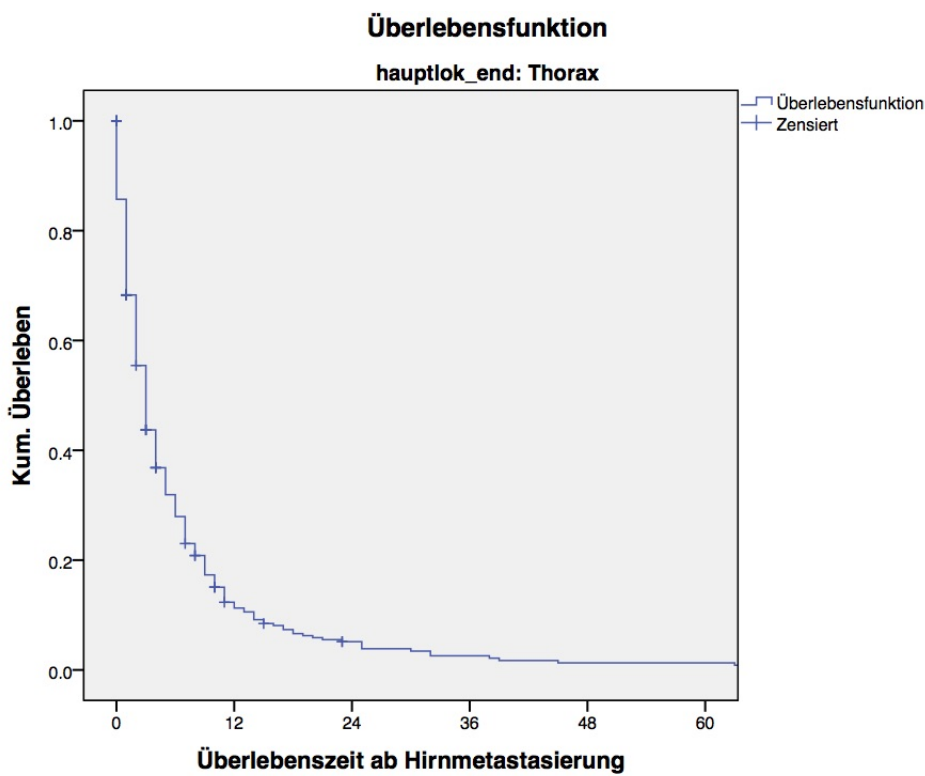


Abbildung 61: Überlebensfunktion Thorax ab Hirnmetastase ohne Radiatio

### 3.9.3 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Haut (ohne Radiatio)

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
13	11	2 (15.4%)

Tabelle 72: Haut

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	1,622	0,000	6,179

Tabelle 73: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Haut ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten)

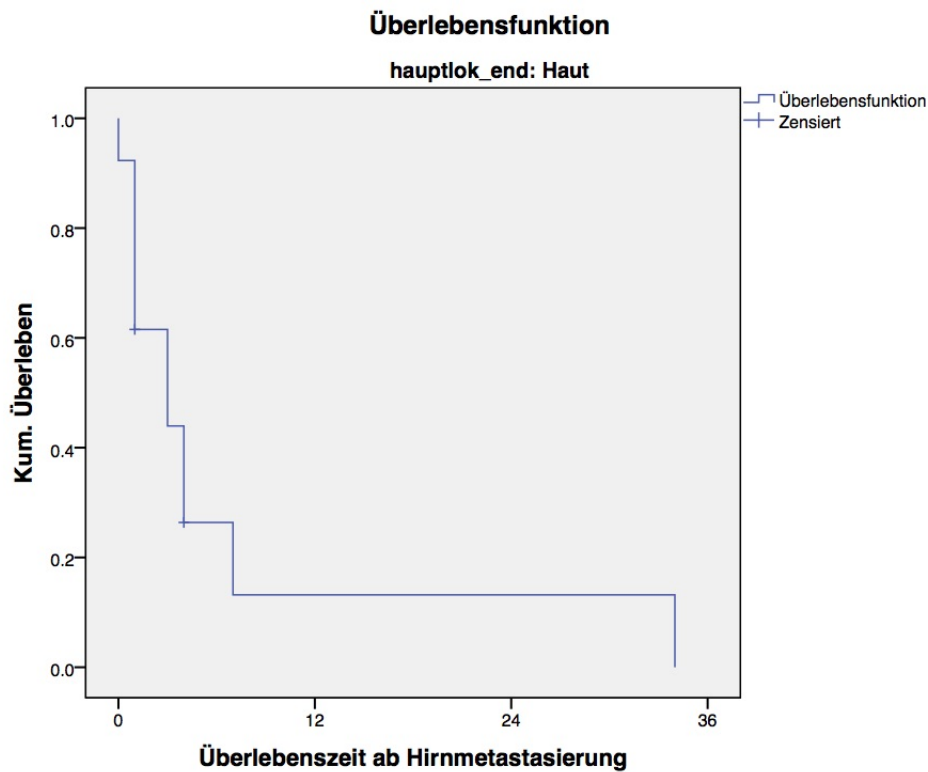


Abbildung 62: Überlebensfunktion Haut ab Hirnmetastase ohne Radiatio



### 3.9.4 Überlebensfunktion Hauptlokalisation Mamma (ohne Radiatio)

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
76	61	15 (19.7%)

Tabelle 74: Mamma

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
6,000	0,885	4,266	7,734

Tabelle 75: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Mamma ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten)

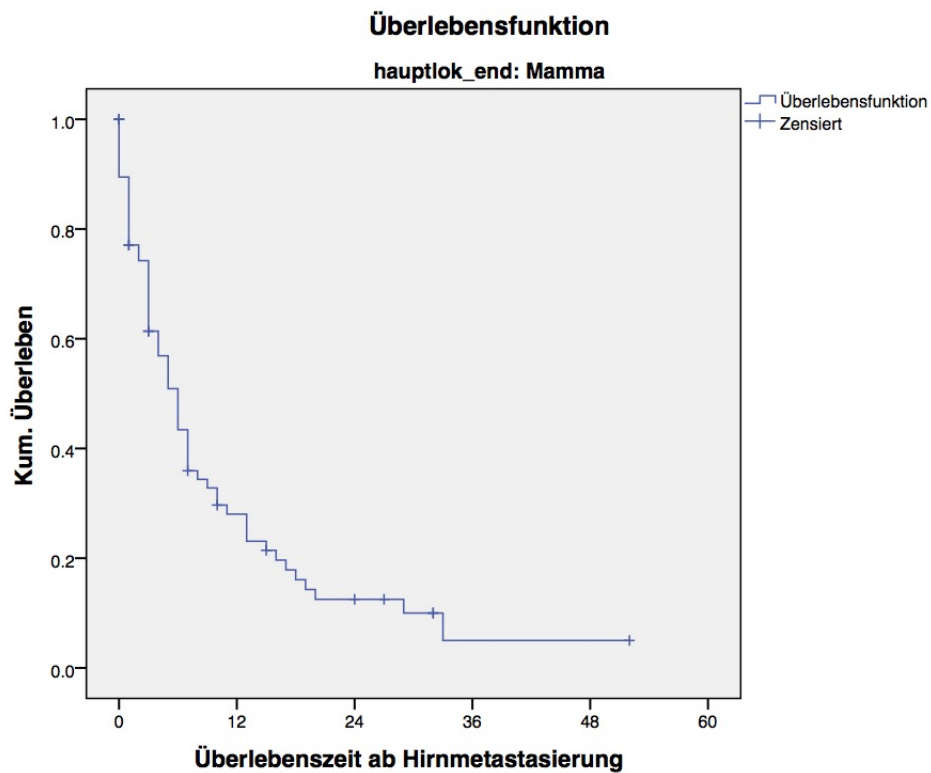


Abbildung 63: Überlebensfunktion Mamma ab Hirnmetastase ohne Radiatio

### 3.9.5 Überlebensfunktion Hauptlokalisation ableit. Harnwege (ohne Radiatio)

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
42	35	7 (16.7%)

Tabelle 76: ableit. Harnwege

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
4,000	1,123	1,799	6,201

Tabelle 77: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation ableit. Harnwege ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten)

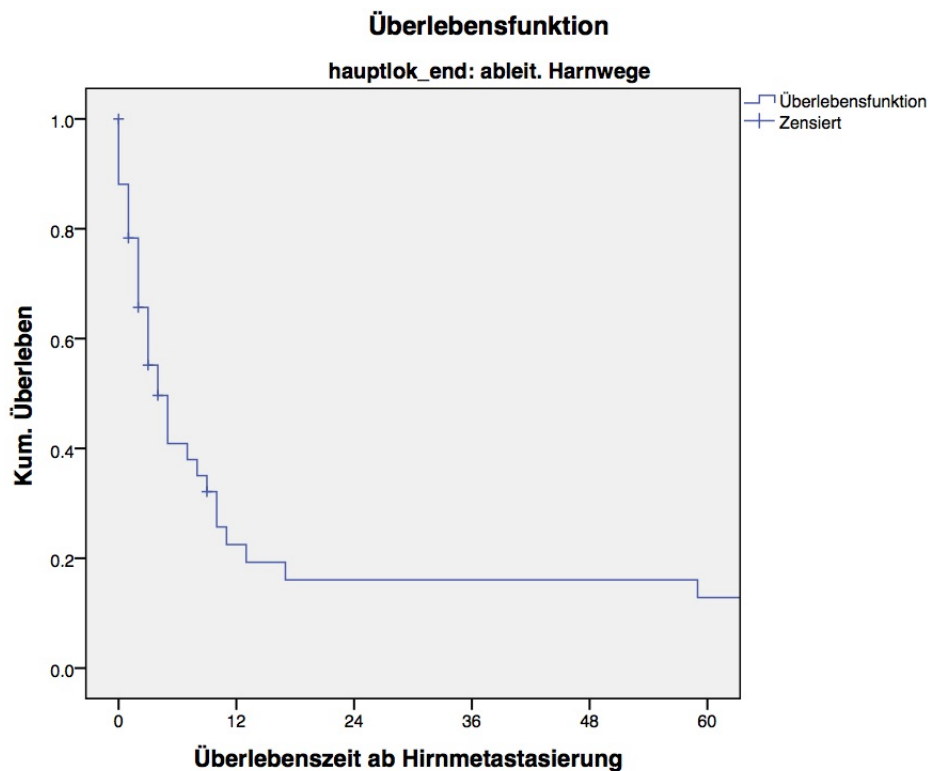


Abbildung 64: Überlebensfunktion ableit. Harnwege ab Hirnmetastase ohne Radiatio

### 3.9.6 Überlebensfunktion Hauptlokalisierung unbek. Primärlok. (ohne Radiatio)

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
42	35	7 (16.7%)

Tabelle 78: unbek. Primärlok.

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
4,000	1,123	1,799	6,201

Tabelle 79: mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung unbek. Primärlok. ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten)

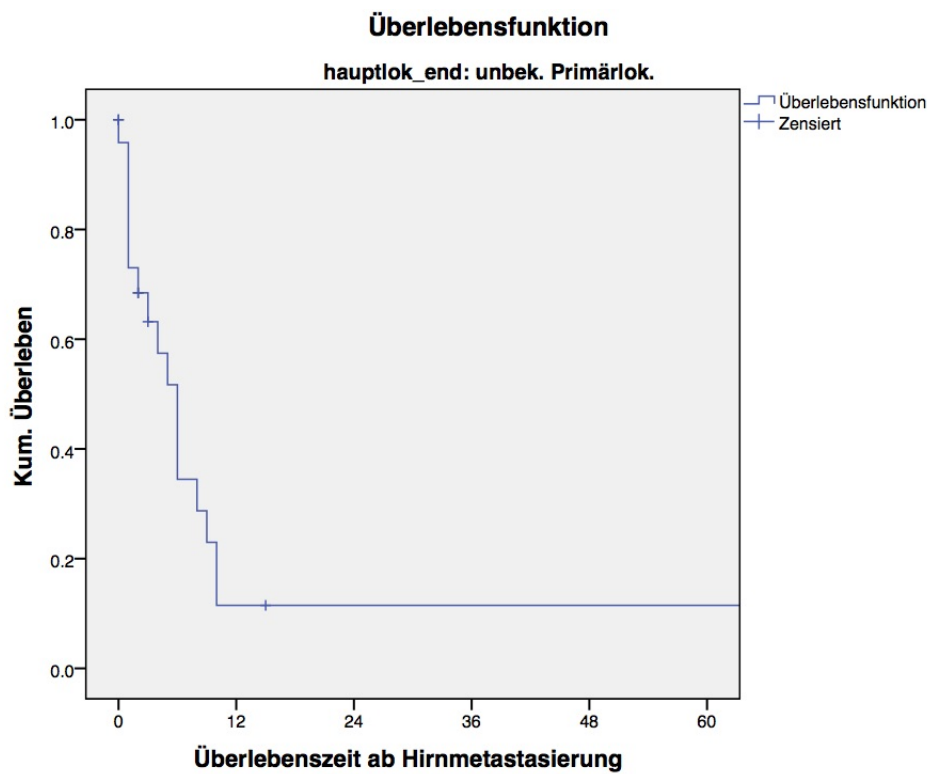


Abbildung 65: Überlebensfunktion unbekannter Primärtumor ab Hirnmetastase ohne Radiatio

### 3.9.7 Überlebensfunktion aller Patienten mit Hirnmetastasen ohne Radiatio

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
598	524	74 (12.4%)

Tabelle 80: "alle" ohne Radiatio

Median		95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
3,000	0,239	2,532	3,468

Tabelle 81: mediane Überlebenszeit "alle" ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten)

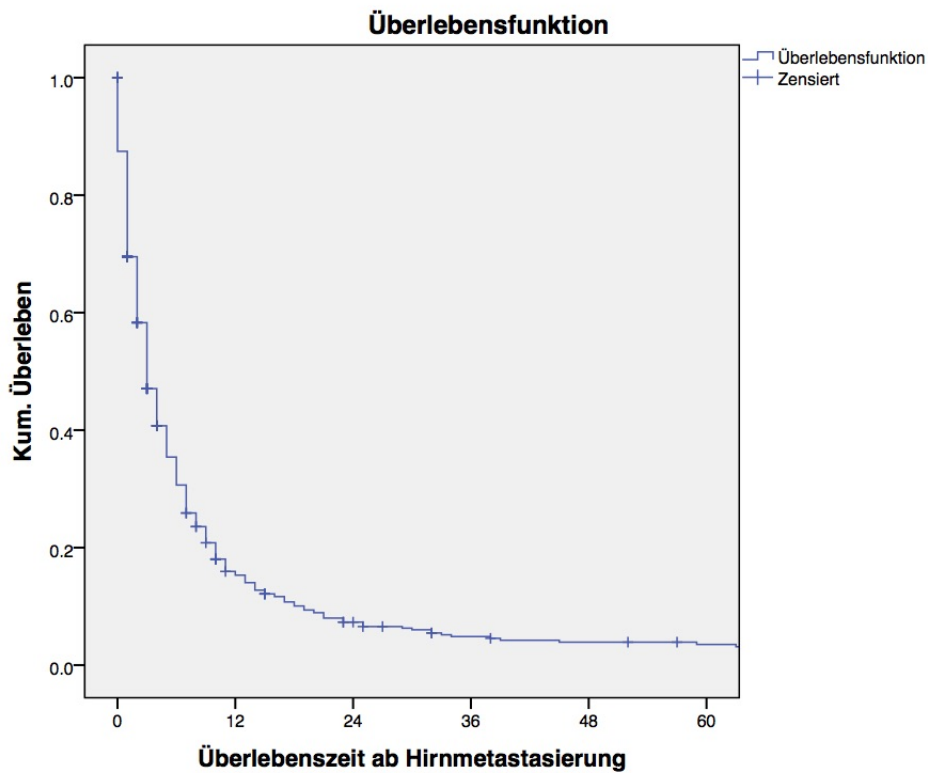


Abbildung 66: Überlebensfunktion aller Patienten ab Hirnmetastase ohne Radiatio

### 3.9.8 Überlebensfunktion aller Patienten mit Hirnmetastasen ohne Radiatio / mit Radiatio

Radiatio Hirnmetastase	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert (Prozent)
nein	598	524	74 (12,4%)
ja	1455	1334	121 (8,3%)
Gesamt	2053	1858	195 (9,5%)

Tabelle 82: “alle” ohne / mit Radiatio

Radiatio Hirnmetastase	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nein	3,000	0,239	2,532	3,468
ja	4,000	0,145	3,717	4,283
Gesamt	4,000	0,112	3,781	4,219

Tabelle 83: mediane Überlebenszeit “alle” ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten)

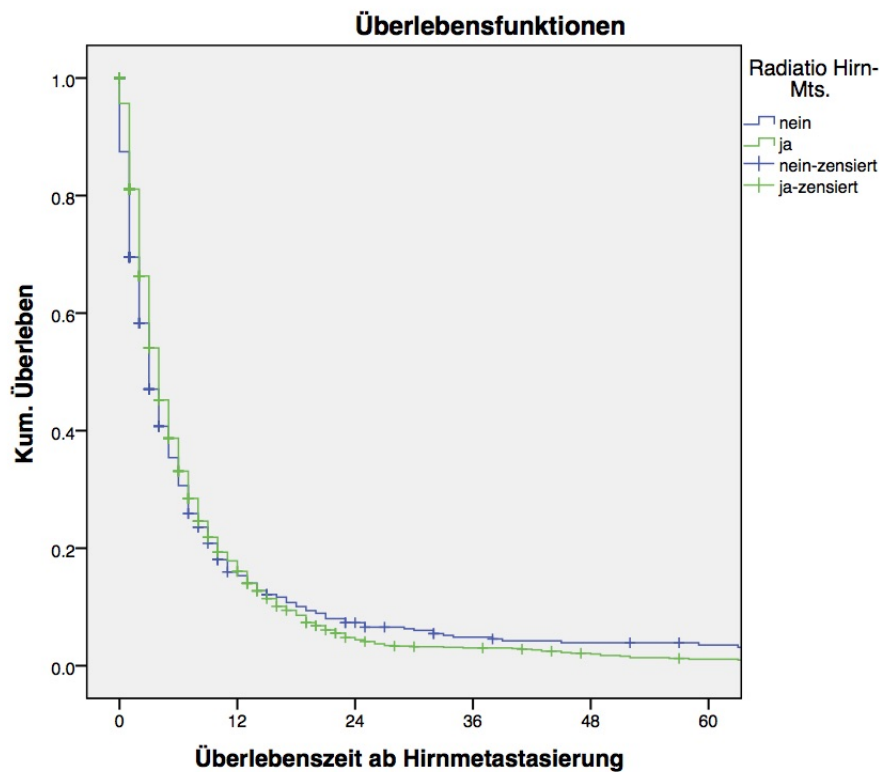


Abbildung 67: Überlebensfunktion aller Patienten ab Hirnmetastase ohne / mit Radiatio

## 4 Diskussion

Diese Arbeit zeigt einen Anstieg von dokumentierten Malignomerkrankungen ab dem Jahr 1993 bis 2007 im Raum Potsdam und Umgebung. Im Jahr 1998 waren es 2921 dokumentierte Malignomerkrankungen und im Jahre 2008 bereits fast 5000 verzeichnete Fälle. Davon wurden bei 3-4% der Patienten Hirnmetastasen diagnostiziert. Im Vergleich zur publizierten Literatur erscheint das wenig, da laut Studienlage 20 - 40% der Patienten mit malignen Tumoren eine zerebrale Metastasierung aufweisen[11],[53],[15]. Die steigende Zahl der diagnostizierten Malignomerkrankungen erklärt sich auch durch den Aufbau des Krebsregisters und dem wachsenden Einzugsgebiet. In der Literatur ist eine steigende Inzidenz von Patienten mit Hirnmetastasen beschrieben, welche auch auf ein höheres Lebensalter und damit verbundene längere Exposition von Noxen zurückzuführen ist. Die Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten (Computertomographie "CT", Magnetresonanztomographie "MRT"), die Kombination aus der Positronen Emissions Tomographie (PET) und der Computertomographie (CT) "PET-CT"[19], sowie die verbesserte therapeutische Kontrolle der malignen Grunderkrankungen[64] und die multimodalen Therapiemöglichkeiten erklären eine steigende Inzidenz an Erkrankungen mit Hirnmetastasen. Das interdisziplinäre Zusammenwirken aus Neurochirurgie, Strahlentherapie, Palliativmedizin und der medikamentösen Tumorthherapie verbessert die Symptomkontrolle, sowie die Prognose der an Hirnmetastasen erkrankten Patienten[55],[15]. Somit können diese Patienten weiteren Therapiekonzepten zugeführt werden, die das Überleben verlängern können. Des Weiteren kann die Diagnostik und intensivere Behandlung auch betagter Menschen in westlichen Ländern die Zahl der diagnostizierten Malignomerkrankungen mit Hirnmetastasen erhöhen. Hirnmetastasen bilden die häufigste Entität maligner Tumore des zentralen Nervensystems. Jedoch gibt es Malignomerkrankungen, die besonders häufig Hirnmetastasen bilden und welche, die es sehr selten oder gar nicht tun. Grundlegend verursachen die meisten Malignomerkrankungen (97%), welche hier dokumentiert wurden keine Hirnmetastasen. Betrachtet man die restlichen 3% der in dieser Arbeit dokumentierten Patienten fällt auf, dass sich das bekannte Verteilungsmuster von Hirnmetastasen bildenden Tumoren in etwa statistisch bestätigen lässt. In der Zeitspanne von 1993 bis 2010 sind bei 3,45% (2238 Patienten) der 64857 betrachteten und dokumentierten Patienten mit Malignomerkrankungen Hirnmetastasen diagnostiziert worden. In den Jahren 1993 bis August 2010 wurden 64857 Patienten mit Tumorerkrankungen aus dem Raum Potsdam und Umgebung dokumentiert. Davon waren 33690 (51,95%) Patienten männlich und 31167 (48,05%) Patienten weiblich. Es zeigt sich in den Gesamtzahlen also eine relativ ausgeglichene Geschlechtsverteilung bezüglich des Auftretens von Malignomen

ohne besondere Präferenz. Viele Krebserkrankungen treten häufig in der 5. und 6. Lebensdekade auf. (Häufigkeitsgipfel: Bronchialkarzinom 55-60 Lebensjahre, Mammakarzinom 50-59 Lebensjahre, Harnblasenkarzinom 50 - 69 Lebensjahre[47]). Dieses spiegelt sich ebenfalls in den von uns erhobenen Daten wieder. Man sieht deutlich (Abb.21), dass mit zunehmendem Alter sowohl Männer, als auch Frauen häufiger erkranken. Die meisten Malignomerkrankungen treten sowohl bei Männern, als auch bei Frauen zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr auf. In der sechsten Lebensdekade sind 12662 (37,58% der) Männer und 8458 (27,14% der) Frauen erkrankt. Es gibt Tumorerkrankungen mit Geschlechtspriorität, zum Beispiel das Bronchialkarzinom, dass in einem Verhältnis von  $m : w = 3 : 1$  auftritt[18]. Das häufige Auftreten von Malignomen im männlichen Geschlecht, erklärt sich durch die Geschlechtspriorität der in dieser Lebensphase gehäuft vorkommenden Krebserkrankungen (Bronchialkarzinom  $m : w 3 : 1$ , Urothelkarzinom  $m : w 2 : 1$ , Nierenzellkarzinom  $m : w 3 : 1$ )[49]. In der Literatur zeigt sich in letzter Zeit ein Anstieg der Inzidenz von Hirnmetastasen bildenden Tumoren bei Frauen durch eine hohe Prävalenz des Mammakarzinoms mit zerebraler Metastasierung[4],[55]. So kommt es zunehmend zu einer ausgeglichenen Gesamtverteilung zwischen beiden Geschlechtern.

Die Lokalisation des Primärtumors ist entscheidend, ob die Malignomerkrankung Hirnmetastasen verursachen kann oder nicht. Karzinome im Thoraxbereich, speziell das Bronchialkarzinom, bilden am häufigsten ZNS-Metastasen. Bei 19,5% der hier diagnostizierten Karzinome im Thoraxbereich kam es zu Absiedlungen in das ZNS. Folgend in der Häufigkeit bezüglich des Auftretens von Hirnmetastasen ist das CUP-Syndrom (15,1%), das Mammakarzinom (3,4%), sowie Tumore der Harnorgane (2,3%) und der Verdauungsorgane (1,2%) ( 3.3 auf Seite 42). Der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen mit einem CUP-Syndrom ist mit 15% überdurchschnittlich hoch. Im Vergleich gibt die Leitlinie CUP-Syndrom (2014) das Verteilungsmuster der Metastasierung von Patienten mit CUP-Syndrom für das ZNS mit 5-10% an[23]. Retrospektive Serien belegen, dass ca. 15% aller Hirnmetastasen auftreten, bevor ein Primärtumor bekannt ist (Carcinoma of Unknown Primary, CUP). Die meisten Tumore lassen sich im Thoraxbereich finden, bei 10–30% bleibt aber der Primärtumor auch bei aufwendiger Suche definitiv unentdeckt[41]. Ein möglicher Erklärungsansatz für die häufige Diagnose CUP-Syndrom bei Patienten mit Hirnmetastasen im Raum Potsdam und Umgebung, kann ein hoher Alkoholkonsum im ländlichen Bereich Brandenburgs sein[32]. Damit verbunden ist eine erhöhte Zahl von Patienten mit Lymphknotenmetastasen im HNO-Bereich und Hirnmetastasen. Ein klarer Zusammenhang zwischen häufigem Alkoholkonsum und das Auftreten eines CUP-Syndroms ist in der Literatur jedoch nicht beschrieben. Die

Pathogenese ist nicht vollständig geklärt, warum der Primärtumor bei Patienten mit CUP-Syndrom zu Lebzeiten nicht und sogar nach Autopsie bei etwa 5 % der Fälle nicht entdeckt wird[20]. Karzinome des peripheren Nervensystems und autonomen Nervensystems gehen im Gegensatz dazu sehr selten mit Hirnmetastasen einher. Am 01.03.2014 erschien die neu überarbeitete Leitlinie: "Metastasen und Meningeosis neoplastica", dort wird das Risiko Hirnmetastasen zu bilden für Patienten mit malignem Melanom und kleinzelligem Bronchialkarzinom mit etwa 40%, mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom 30% und mit Mamma- und Nierenzellkarzinom 20% eingestuft. Das Bronchialkarzinom als sehr häufiger Tumor ist für etwa 50% aller Hirnmetastasen verantwortlich, das Mammakarzinom für 15–20%, gastrointestinale Tumoren, Melanome und urogenitale Tumoren für etwa je 5–10% und unbekannte Primärtumoren für 10%[64]. Die Arbeitsgruppe um A. Gutenberg im Jahre 2010 beschreibt folgende Verteilung für Hirnmetastasen verursachende Tumore: Lungenkarzinom (40–50%), Mammakarzinom (15–20%), maligne Melanom (5–20%) und das Nierenzellkarzinom (5–10%)[15]. Im Gehirn zeigt sich folgende Metastasenlokalisation: 80% Hirnhemisphäre, 15% Kleinhirn, ca. 5-10% Basalganglien[4].

Betrachtet man also die 5 häufigsten Primärlokalisationen von Karzinomerkrankungen genauer und teilt sie jeweils in die UICC-Klassifikation ein, wird deutlich, dass dem Auftreten von Hirnmetastasen ein vorangegangener Krankheitsprogress zu Grunde liegt und Hirnmetastasen im Endstadium des Metastasierungsprozesses auftreten. Treten bei einer Krebserkrankung Fernmetastasen auf, ergibt sich unabhängig vom Stadium des Primärtumors (T) und/oder des Lymphknotenbefalls (N) das UICC-Stadium IV. Bei Diagnose eines Karzinoms im Thoraxbereich, speziell beim Bronchialkarzinom, besteht bei mehr als bei der Hälfte (63,11%) der im Raum Potsdam diagnostizierten Patienten bereits das UICC-Stadium IV, und somit eine in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium ausgesprochen schlechte Prognose. Speziell beim kleinzelligem Bronchialkarzinom, sowie im metastasierten Stadium der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome konnte eine signifikante Verbesserung der Langzeitprognose bislang nicht erreicht werden[51]. Das Bronchialkarzinom ist der am häufigsten zum Tode führende maligne Tumor[9]. Es fällt auf, dass Patienten mit einem Mammakarzinom zum prozentual größten Anteil (36,27%) im UICC-Stadium II diagnostiziert werden. Dies kann ein Effekt des Mammographiescreenings sein, welches seit dem Jahre 2005 für 50- bis 69-jährige Frauen als nationales Mammographiescreeningprogramm eingeführt wurde. Studien zeigen, dass mit der Einführung einer Screening-Mammographie als Röntgenreihenuntersuchung eine altersabhängige Brustkrebssterblichkeitsreduktion möglich ist[1]. Des Weiteren ist in dem Zeitraum 1980 - 2004 ein stetiger Anstieg der Inzidenz um 50 % von Mammakarzino-



men beschrieben, die auf eine Zunahme der typischen Risikofaktoren und auf eine intensiviertere Früherkennung basiert. Durch diese Früherkennung und verbesserte Therapien sinkt in den letzten Jahren die Mortalität [27]. Jedoch zeigen unsere Daten, dass fast 50% der Frauen mit Mammakarzinom erst in einem hohen UICC-Stadium (Stadium III (22.54%) und Stadium IV (27.12 %)) diagnostiziert werden, was alarmierend ist. In einer Arbeit aus dem Jahr 2015 von Pappas, Xenophon wurden über 18500 Patientinnen mit einem Mammakarzinom eingebunden. Dort wurden ebenfalls der Großteil der Patientinnen (44,72%) im UICC-Stadium II, aber nur (12,69% im UICC-Stadium III + 5,81% im UICC-Stadium IV) 18,5% im UICC-Stadium III+IV diagnostiziert[39]. Die Einführung eines flächendeckenden Mammographie-Screenings im Land Brandenburg begann allerdings erst in der zweiten Hälfte des Jahres 2007 (Quelle: Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg (KVBB)), so dass die meisten unserer Patienten mit einem Mammakarzinom noch nicht vom Mammographiescreening profitieren konnten. Für die hohe Anzahl im UICC-Stadium III + IV diagnostizierten Patienten kann der fortschreitende Ärztemangel auf dem Land ein weiterer Erklärungsversuch sein, da gerade die ältere Bevölkerung lange Anfahrtswege und lange Wartezeiten bei Hausärzten und ambulanten Gynäkologen scheut. Somit bleiben Malignome länger unerkannt und werden erst im fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert und therapiert. Beim Urothelkarzinom (48,09% im UICC-Stadium IV), Malignem Melanom (23,33% im UICC-Stadium IV) und bei Karzinomen des unteren Verdauungstracktes (37,5% im UICC-Stadium IV) zeigt sich das Verteilungsmaximum jeweils wieder im UICC-Stadium IV, was wiederum ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium bedeutet und mit einem gehäuften Auftreten von Hirnmetastasen einhergeht. Zu verzeichnen ist weiterhin, dass die Anzahl der diagnostizierten Krebserkrankungen in den Jahren 1993 bis 2010 bis auf ein Maximum von 5033 Fälle nur im Jahre 2007 angestiegen ist. Hirnmetastasen traten in ca. 3,5% der diagnostizierten Malignomerkrankungen pro Jahr auf. Somit ist davon auszugehen, dass weiterhin die Inzidenz bei wachsender Bevölkerungszahl, höherem Lebensalter und fortan verbesserten Medizinstandards steigen kann. Dies bedeutet ebenfalls ein erhöhten Bedarf an ausgebildetem Personal, fortschrittlicher Technik, Material und genügend Kapazität für die Vor- und Nachbetreuung der Patienten, verbunden mit steigenden Kosten für das Gesundheitssystem. Daher ist es wichtig, dass weiterhin viel Engagement in die Aufklärungsarbeit, sowie in Kampagnen zur Krebsvorsorge und Krebsfrüherkennung investiert werden muss, wie zum Beispiel die seit 01.10.2003 gesetzlich festgeschriebenen Warnhinweise auf Zigarettenpackungen, da das Inhalieren von Zigarettenrauch (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nitrosamine) den größte Risikofaktor für Lungenkrebs darstellt. Ziel ist es unter anderem,

Patienten mit Krebserkrankungen möglichst früh zu diagnostizieren und zu behandeln, um einer möglichen Metastasierung entgegenzuwirken.

Jedoch werden nicht alle Patienten mit diagnostizierten Hirnmetastasen an diesen auch bestrahlt. In Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors stellt sich folgende Bestrahlungshäufigkeit von Hirnmetastasen bei den 5 häufigsten Primärlokalisationen dar. Von insgesamt 141 Patienten mit Tumorerkrankungen im Gastrointestinaltrakt (unterer (104 Patienten) und oberer (37 Patienten) Gastrointestinaltrakt zusammen gefasst), welche Hirnmetastasen aufwiesen, wurden insgesamt 98 Patienten (69,5%; 62,4% nach Zensur) zerebral bestrahlt. 10 Patienten wurden bei unvollständigen Datensätzen aus der Wertung genommen. Mit der Primärlokalisation Thorax wurden von 1250 Patienten, 870 Patienten bestrahlt (69,3% nach Zensur). 266 Patientinnen wurden mit Mammakarzinom dokumentiert, davon wurden 197 Patientinnen (72,2%) einer zerebralen Bestrahlung zugeführt. Menschen mit Tumoren in den ableitenden Harnwegen wurden zu 66,4% und mit dem CUP-Syndrom zu 74,8% an ihren Hirnmetastasen bestrahlt. Es wurden von insgesamt 2238 Patienten, 1563 also 69,8% aller diagnostizierten Patienten mit Hirnmetastasen zerebral bestrahlt und 675 (30,2%) Patienten trotz Hirnmetastasen nicht bestrahlt. Das lediglich 70% der Patienten mit Hirnmetastasen zerebral bestrahlt wurden erstaunt, da die Indikation zur Hirnbestrahlung in fast allen Fällen gestellt wurde. Viele der Patienten, welche trotz Hirnmetastasen nicht bestrahlt wurden, waren in einem schlechten klinischen Zustand, daher war für viele Patienten der Anfahrtsweg aus dem Umland zum Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam zu strapaziös und somit wurde eine Strahlentherapie trotz Empfehlung abgelehnt. Nachforschungen ergaben, dass bei 77 Patienten der 675 Patienten mit Hirnmetastasen ohne Radiatio keine vollständigen Registerdaten vorlagen. Des Weiteren ergab die Auswertung, dass 88 (13%) der betrachteten Patienten mit Hirnmetastasen ohne Ganzhirnbestrahlung eine operative Exstirpation durch die Neurochirurgen erhielten. 24 Patienten (davon 2 Patient mit neurochirurgischer Operation) erhielten eine palliative Chemotherapie mit Topotecan. Jeweils 1 Patient erhielt die intrathekale Gabe von Cytarabin und 1 Patient Thiotriethylenphosphoramid (Thiotepa). 4 Patienten erhielten eine intrathekale Therapie mit Methotrexat (MTX), wenn ebenfalls eine Meningeosis karzinomatosa vorlag. In einem Fall wurde Temozolomid (Temodal) verabreicht. Auffällig ist eine Vielzahl von Therapien (95 Fälle) mit CCNU (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea = Lomustin), die in zeitlichem Zusammenhang mit der Diagnose der Hirnmetastase(n) stehen. In weiteren Fällen erfolgte die Chemotherapie mit Lapatinib (4 Fälle), Dacarbazin (2 Fälle), Idarubicin (1 Fall) und eine Mistel-Therapie (2 Fälle). Zusammengefasst erhielten 136 (20%) von 598 (+ 77 zensiert) Patienten mit Hirnme-

tastasen eine Chemotherapie im Rahmen der palliativen Krebstherapie, weitere 88 Patienten wurden an den Hirnmetastasen operiert. Des Weiteren wurde in vereinzelt Fällen bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen, welche somit als Zufallsbefund erhoben wurden, eine Chemotherapie entsprechend des Primärtumors durchgeführt und auf eine zerebrale Radiatio verzichtet. Die Weiterentwicklung der systemischen Chemotherapie maligner Tumoren mit Einführung neuer Substanzen in die Therapie hat bisher noch nicht zu einer Änderung im Therapiekonzept bei zerebraler Metastasierung geführt[34]. Primär wird in diesen Fällen eine Radiatio empfohlen. Ob durch die Kombination mit Topotecan oder anderen Substanzen, im Vergleich zu einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung das Überleben verbessert werden kann wird in Studien untersucht[28]. Das unterstreicht den Stellenwert der Bestrahlungstherapie in der Behandlung von metastasierten Krebserkrankungen. Weiterhin fällt auf, dass häufig der Anteil der an Hirnmetastasen nicht bestrahlten Patienten in den veröffentlichten Arbeiten nicht erfasst wird.

Nicht in jedem Fall ist eine Therapie mittels Hirnbestrahlung praktisch möglich. Oftmals ist die fortgeschrittene Tumorerkrankung therapielimitierend, hier unter anderem in 30% der Fälle, beziehungsweise wurden die Patienten neurochirurgisch oder chemotherapeutisch behandelt. Ob bei Patienten Nebenwirkungen einer Bestrahlungstherapie auftreten, lässt sich pauschal nicht beantworten. Abhängig ist dies meist von der Bestrahlungsdosis (Gray = Gy), der Größe des Bestrahlungsfeldes und von der Empfindlichkeit des bestrahlten Organs. Die Hirnmetastasen wurden mit einer Gesamtdosis von 30 Gy in 10 Fraktionen à 3 Gy, meist in einem Zeitfenster von 2,5 - 3 Wochen bestrahlt. Von der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) wurden 2 Dosisfindungsstudien (RTOG 6901 und RTOG 7361) durchgeführt. Es wurde die Gesamtdosis (20 - 40 Gy), als auch die Fraktionierung (5, 10, 15, 20 Fraktionen), sowie die Bestrahlungszeit (2 - 4 Wochen) variiert. Dabei waren die unterschiedlichen Fraktionierungen und Gesamtdosen ohne signifikanten Unterschied für die Überlebenszeit (medianes Überleben 3,4 - 4,8 Monate)[59],[8]. Rades et al. wiesen nach, dass eine Radiatio mit 5 x 4 Gy in einer Woche die gleiche Wirkung wie eine fraktionierte Bestrahlung mit 10 x 3 oder 20 x 2 Gy besitzt[43]. Ebenfalls ergab ein Vergleich von 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 15 x 3 Gy und 20 x 2 Gy keinen statistisch signifikanten Unterschied in der lokalen Metastasenkontrolle oder im Überleben[2]. So wurden von 1558 hier aufgeführten Patienten, welche Gesamtdosen von 2 Gy bis insgesamt 96 Gy erhielten, 757 Patienten (48,6%) mit einer Gesamtdosis von 30 Gy bestrahlt. Die breite Verteilung der Gesamtdosis (2 - 96 Gy) erklärt sich durch zum Teil Abbruch der Bestrahlungstherapie vor dem Erreichen der Gesamtdosis, aufgrund von Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten oder Tod. Die Gesamtbestrahlungs-

dosis bezieht sich auf den gesamten Krankheitsverlauf. Bei einem erneuten Krankheitsprogress wurde ein zweiter Bestrahlungszyklus indiziert, was die Gesamtbestrahlungsdosis über 30 Gy erklärt. Patienten mit einem Zweittumor der ebenfalls bestrahlt wurde, erreichen somit auch mehr als 30 Gy Gesamtbestrahlungsdosis.

Therapieziel einer medizinischen Maßnahme ist es Lebenszeit zu verlängern, Schmerzen und Leid zu lindern oder ein Fortschreiten einer Erkrankung zu bremsen, im besten Falle die Heilung zu erreichen. Von insgesamt 2218 Patienten mit Hirnmetastasen, welche im Zeitraum von 1993 bis 2010 im Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam im Krebsregister aufgeführt wurden, mussten 203 Fälle wegen unvollständiger Daten zensiert werden und fließen nicht mit in die Ergebnisse ein. Für 2015 Patienten, von denen 1422 Patienten eine zerebrale Bestrahlung erhielten, stellt diese Arbeit die Überlebenszeit ab Diagnose des Primärtumors, beziehungsweise ab Beginn der zerebralen Bestrahlungstherapie dar. Der Beginn der zerebralen Bestrahlung der hier betrachteten Patientengruppe muß nicht dem Zeitpunkt des Auftretens von Hirnmetastasen entsprechen, jedoch wurde nach Diagnose der Hirnmetastase(n) in der Regel sofort, jedoch spätestens in einem Zeitraum von 1 Woche mit der Bestrahlungstherapie begonnen. Geordnet nach der Hauptlokalisation des Primärtumors und mittels der Kaplan-Meier-Methode wird die Überlebenszeit in Monaten der Patienten mit und ohne Bestrahlung der Hirnmetastasen bei gleicher Lokalisation des Primärtumors vergleichend dargestellt. Bestimmt wird die mediane Überlebenszeit des jeweiligen Kollektivs, also der Zeitpunkt in Monaten, an dem die Überlebenskurve die 50% durchschreitet. Von 1353 Patienten mit der Lokalisation des Primärtumors im Thorax-Bereich wurden 1250 Patienten in die Wertung genommen, wovon 870 Patienten an Hirnmetastasen bestrahlt wurden und 380 Patienten nicht bestrahlt wurden. Bis zum ca. 30. Überlebensmonat ab Diagnose (T) zeigt sich ein leichter kumulativer Überlebensvorteil durch eine Bestrahlung der Hirnmetastasen. Man sieht das beide Kurven, der bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten mit Hirnmetastasen relativ gleichmäßig abfallen. Die Gruppe der bestrahlten Patienten aber bis zum ca. 30. Überlebensmonat ab Diagnose (T) ein leicht besseres kumulatives Überleben zeigen. Die mediane Überlebenszeit bei an Hirnmetastasen bestrahlten Patienten beträgt 10 Monate, bei Patienten ohne Hirnbestrahlung 9 Monate. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ist durch die Bestrahlung der Hirnmetastasen nicht zu verzeichnen. Die zerebrale Bestrahlung verlängert das mediane Überleben dieser Patientengruppe um 4 Wochen. Zu folgenden Ergebnissen gelangte eine Studie um Gerber NK et al., in welcher im Jahr 2014 das Gesamtüberleben im Median von 110 Patienten mit pulmonalem Adenokarzinom nach dem Auftreten von Hirnmetastasen mit 33 Monate beschrieben wurde. 32 dieser Patienten er-

hielten eine Ganzhirnbestrahlung mit einer Ganzhirndosis von 30 Gy. Nach Ganzhirnbestrahlung lag das mediane Überleben dort bei 35 Monaten[12]. Die Differenz von mehr als 20 Monaten im medianen Überleben der hier betrachteten Patienten erklärt sich durch das fortgeschrittene Krankheitsstadium unserer Patienten. Daten zur Lebensqualität und symptombezogene Einschränkungen wurden in der Studie um Gerber NK, Yamada Y, Rimner A et al. nicht erhoben.

Von 266 Patienten mit Mammakarzinom und Hirnmetastasen wurde der überwiegende Teil, 197 Patienten (74,06%) zerebral bestrahlt. Während der ersten 12 Überlebensmonate ab Diagnose (T) verlaufen die Überlebensfunktionen beider betrachteten Gruppen nahezu identisch. Ab einem Jahr Überleben ab Diagnose fällt die Überlebenskurve der bestrahlten Patienten jedoch deutlicher ab, auch wenn weiterhin gleichmäßig, so dass kein signifikanter Überlebensvorteil durch die Hirnbestrahlung weder im kumulativen Überleben noch in der Gesamtüberlebenszeit erreicht wird. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Radiatio beträgt 48 Monate ab Diagnose (T), ohne Radiatio 53 Monate, so dass hier ein Überlebensnachteil durch die Bestrahlungstherapie diskutiert werden muss. Doch sei an dieser Stelle bereits erwähnt, dass die Bestrahlung von Hirnmetastasen neben einem lebensverlängernden Effekt, hauptsächlich zur Symptomlinderung, Erhalt der "noch" vorhandenen Fähigkeiten eingesetzt wird und somit eine schonende Therapieoption für schwerst- kranke Menschen darstellt. Ein deutlicher Überlebensvorteil zeigt sich bei den 65 bestrahlten Patienten, bei denen der Primärtumor im unteren Gastrointestinaltrakt (Abb.33) lokalisiert war. Es zeigt sich ein annähernd konstanter Vorteil von einem Wert von 0,2 im kumulativen Überleben, so dass sich ein positiver Effekt der Hirnbestrahlung auf das Überleben darstellt. So überlebten 50% der Patienten mit Bestrahlungstherapie 40 Monate ab Diagnose (T). Patienten die nicht an ihren Hirnmetastasen bestrahlt wurden, überlebten im Mittel nur 28 Monate. Bei Patienten mit der Lokalisation des Primärtumors im oberen Gastrointestinaltrakt zeigt sich dieser Effekt nicht so eindeutig. Bei diesen Patienten verlaufen bis zum 6. Überlebensmonat ab Diagnosezeitpunkt (T) beide Kurven, welche die Überlebenszeit der bestrahlten und nicht-bestrahlten Patienten darstellen, nahezu identisch. Bereits 40% aller Patienten versterben innerhalb des ersten halben Jahres. Ab 6 Monate bis ca. 18 Monate Überlebenszeit profitieren die Patienten von der Hirnbestrahlung. Das kumulative Überleben der bestrahlten Patienten liegt deutlich über dem der nicht bestrahlten Patienten. Dieses relativiert sich ab 2 Jahre Überlebenszeit. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Hirnbestrahlung liegt bei 11 Monaten ab Diagnose (T), ohne Bestrahlung bei 7 Monaten. Ein positiven Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit hat die zerebrale Bestrahlung nicht. Einen ähnlichen Verlauf der Überlebenszeitkurve zeigt sich bei Patienten mit Hirnmetastasen bei einem Malignen

Melanom (Abb. 36). 55 Patienten wurden hier betrachtet, von diesen wurden 43 (78,2%) Patienten zerebral bestrahlt. Diese profitierten ebenfalls in den ersten 36 Überlebensmonaten von der Hirnbestrahlung. Auffällig ist, dass bei Patienten ohne Bestrahlung nach den ersten 12 Monaten ab Diagnose (T) ein deutlicher Abfall der Überlebenskurve zu sehen ist. Die Hälfte der Patienten mit einem Hautkrebs und Hirnmetastasen sterben nach den ersten 32 Monaten ab Diagnose (T) ohne Bestrahlung, und nach 35 Monaten mit Bestrahlung. Es fällt auf, dass die Kurve der Patienten mit Hirnbestrahlung gleichmäßiger fällt. Ein signifikanter Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit durch die Hirnbestrahlung ist nicht feststellbar. 116 Patienten mit Tumoren der ableitenden Harnwege (Abb.43) wurden betrachtet, davon wurden 79 Patienten an Hirnmetastasen bestrahlt. Während der ersten 30 Überlebensmonate ab Diagnose (T) haben Patienten mit Hirnbestrahlung einen leichten Überlebensvorteil im Vergleich zu den Patienten ohne Hirnbestrahlung. Ab dem 30. Überlebensmonat ändert sich der Kurvenverlauf, so dass das kumulative Überleben der bestrahlten Patienten kontinuierlich leicht unter dem der nichtbestrahlten Patienten liegt. Die mediane Überlebenszeit beider Patientengruppen unterscheidet sich in 8 Wochen. Nach 25 Monaten ist die Hälfte der Patienten ohne Bestrahlung verstorben, mit Bestrahlung nach 27 Monaten. Abbildung 46 zeigt die Überlebensfunktion von 90 Patienten mit einem CUP-Syndrom, ein Großteil (70 Patienten) wurde zerebral bestrahlt. Auffällig ist der dramatische Verlauf. 80% der Patienten mit Diagnose CUP-Syndrom versterben innerhalb des 1 Jahres ab Diagnose, unabhängig ob die Hirnmetastasen bestrahlt wurden oder nicht. Hier lässt sich kein positiver Effekt der Hirnbestrahlung in Bezug auf das kumulative Überleben oder die Gesamtüberlebenszeit feststellen. Die mediane Überlebenszeit der bestrahlten Patienten liegt mit nur 4 Monaten sogar leicht unter den 6 Monaten Überlebenszeit der nicht bestrahlten Patienten. Diese Daten entsprechen den Ergebnissen der großen retrospektiven Studien um G.R.Varadhachary, welche das mediane Überleben von Patienten mit CUP-Syndrom mit 3 - 6 Monaten angeben[62]. Unterschiedliche Klärungsversuche postulieren, dass das CUP-Syndrom entsteht, wenn der Primärtumor durch tumorimmunologische Mechanismen verschwindet oder sehr klein bleibt. Metastasen weisen meist einen weitaus aggressiveren Charakter als der eigentliche Primärtumor auf. Das Immunsystem kann nach einer Metastasierung den Primärtumor zerstören, die hochmaligne Metastase jedoch nicht[47]. Zusammenfassend zeigt sich durch die Bestrahlung der Hirnmetastasen bei Patienten mit Malignomen im unteren Gastrointestinaltrakt, der Haut und Bronchialkarzinom ein positiver Effekt auf das kumulative Überleben. Dieser zeigt sich bei der Lokalisation "oberer Gastrointestinaltrakt" während der ersten 20 Überlebensmonate ab Diagnose (T). Die Gesamtüberlebenszeit konnte bei keiner Patientengruppen,

unabhängig der Lokalisation des Primärtumors signifikant durch die Hirnbestrahlung gesteigert werden. Jedoch profitieren die Patienten von der neurologischen Symptomkontrolle auch bei deutlich verminderter Lebenserwartung durch die Radiatio. Patienten mit Hirnmetastasen haben ein hohes Risiko, auch in kurzer Zeit weitere Hirnmetastasen zu entwickeln. So zeigten Autopsieberichte bei 60% - 85% der Patienten mit Hirnmetastasen eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms weitere zerebrale Läsionen[19]. Eine Ganzhirnbestrahlung senkt das relative Risiko des Neuauftretens von Hirnmetastasen signifikant und bekämpft Metastasen welche im Mikro Stadium noch unentdeckt sind. Dies zeigte die EORTC-Studie 22952-26001 aus dem Jahr 2011, welche operierte oder mittels Radiochirurgie therapierte Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen, die entweder beobachtet oder zusätzlich zerebral bestrahlt wurden mit einander verglich. Patienten mit Ganzhirnbestrahlung hatten signifikant weniger zerebrale Rezidive und neurologisch bedingte Todesfälle. Aber auch zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens[29]. Weiterhin ist die Ganzhirnbestrahlung Bestandteil des weiterführenden Therapiekonzeptes bei Patienten mit hirnmetastasenbildendem kleinzelligem Lungenkarzinom[13]. Medikamentöse Therapiemaßnahmen sind durch die Blut-Hirn-Schranke wesentlich weniger effektiv und sind kein Ersatz für die Strahlentherapie, allerdings Gegenstand aktueller Forschung. So wird erneut der Vorteil der zerebralen Radiatio im Rahmen der Behandlungsstrategie von zerebral metastasierten Tumorleiden deutlich.

Die Diagnose "Krebs" ist für die Patienten ein Schock. Sie stellt eine Belastungssituation für den Patienten und für das unmittelbare persönliche Umfeld des Patienten dar. Metastasen zeigen ein fortgeschrittenes Stadium einer Krebserkrankung an. Unbehandelt liegt das mediane Überleben bei Hirnmetastasen laut der aktuellen Leitlinie: "Metastasen und Meningeosis neoplastica" (Stand 03/2014) bei vier Wochen. Bertolini et al geben die mediane Überlebenszeit nach umfangreicher Literaturrecherche mit 1 - 3 Monaten an, die Bestrahlungstherapie erhöht das mediane Überleben auf 3 - 5 Monate[4][66]. In der Arbeit von Halasz, Lia M. et al. 2016 liegt das mediane Überleben von Patienten ohne Behandlung nach der Diagnose von Hirnmetastasen ebenfalls bei einem bis zwei Monaten[16]. Das mediane Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen wird von der Arbeitsgruppe um Bae MK, Yu WS, Byun GE et al. ohne Therapie mit ebenfalls 4 Wochen angegeben, bei alleiniger Therapie mit Kortikosteroiden mit 2 Monaten, bei Strahlentherapie mit 3-6 Monaten[3],[36]. Trotz der sich immer weiter verbessernden Therapie ist die Prognose (< 5 Monate) bei Patienten mit Hirnmetastasen weiterhin schlecht. In Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors wurde in dieser Arbeit die Überlebenszeit der Patienten ab Beginn der Hirnbestrahlung aufgeführt. 860 Patienten mit einem Primärtumor im Thorax wurden betrachtet.

Innerhalb der ersten 12 Monate ab Bestrahlungsbeginn verstarben mehr als 80% der Patienten. Die mediane Überlebenszeit lag bei 3 Monaten ab Bestrahlungsbeginn. Zu berücksichtigen ist, dass bei Erstdiagnose eines Malignoms im Thoraxbereich und Detektion einer Hirnmetastase mit anschließendem Beginn der Hirnbestrahlung wertvolle Zeit vergehen kann, in welcher der Krankheitsprozess weiter fortschreitet. Die Datenlage ist weiterhin alarmierend und unterstreicht das oben Gesagte, dass auch beim Bronchialkarzinom anhaltend Präventionsarbeit geleistet werden muss. Einen ähnlichen Verlauf zeigt sich bei 43 Patienten mit einem malignen Hauttumor und einer Hirnbestrahlung. Von ihnen verstarben 50% aller Patienten nach bereits 3 Monaten ab der ersten Radiatio. Eine prospektive Studie von F. Mornex, L. Thomas, P. Mohr et al konnte zeigen, dass eine Ganzhirnbestrahlung das Intervall bis zur Progression der zerebralen Metastasierung bei Malignem Melanom verlängert (56 Tage vs. 49 Tage)[33]. 50% der Patienten mit Malignomen im oberen Gastrointestinaltrakt überlebten 3 Monate, im unteren Gastrointestinaltrakt 4 Monate ab Bestrahlungsbeginn. 79 Patienten mit Tumoren in den ableitenden Harnwegen und Hirnmetastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von ebenfalls 4 Monaten. 80% überleben die folgenden 12 Monate ab Bestrahlungsbeginn nicht. Nach 1 Jahr ab Bestrahlungsbeginn bei Patienten mit einem CUP-Syndrom und Hirnmetastasen waren bereits mehr als 90% der Patienten verstorben. Das mediane Überleben dieser Patientengruppe liegt bei 3 Monaten, gemessen ab dem Start der Hirnbestrahlung. Das Auftreten von Hirnmetastasen verschlechtert die Prognose massiv. Fast alle Patienten mit einem CUP-Syndrom, die an Hirnmetastasen bestrahlt wurden, verstarben innerhalb weniger Wochen (3-4 Monate) ab Bestrahlungsbeginn. Des Weiteren muss erwähnt werden, dass die meisten Patienten nicht ausschließlich an den Folgen der Hirnmetastasen versterben, sondern an dem komplexen Krankheitsbild, welches das Primärkarzinom und dessen Komplikationen (Sepsis, Organversagen, Thrombose / Lungenarterienembolie) bieten kann. So zeigt die Arbeit um S. Lentzsch et al, dass das Fehlen von extrakraniellen Metastasen bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom und Hirnmetastasen einen prognostisch wichtigen Faktor darstellt. Das mediane Überleben lag bei Patientinnen ohne extrakranielle Metastasierung bei 40 Wochen, mit extrakranieller Metastasierung bei nur 23 Wochen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das mediane Überleben mit steigender Anzahl an zerebralen Metastasen sinkt. Patientinnen mit solitärer Hirnmetastase überlebten nach Radiatio 44 Wochen, mit multiplen Hirnmetastasen nur 23 Wochen[31]. Im Vergleich dazu, überlebten Patientinnen mit Mammakarzinom (3.8.7) im Median 5 Monate (20 Wochen) nach Bestrahlungsbeginn der Hirnmetastasen.



Daher ist die Indikation einer Hirnbestrahlung nach wie vor individuell und interdisziplinär, unter Berücksichtigung des Patientenwillen zu stellen. Eine neurochirurgische Intervention dient der histopathologischen Diagnosestellung und ist bei Patienten mit bis zu drei Hirnmetastasen, KPS (Karnowsky-Performance-Status)  $\geq 70$ , gute extrakranielle Tumorkontrolle als Lokaltherapie möglich. Alternativ findet die stereotaktische Radiotherapie bei mehreren Hirnmetastasen (Oligometastasen:  $\leq 3$ ), Metastasendurchmesser  $\leq 2,5$  cm, schlechtes Allgemeinbefinden und chirurgisch nicht erreichbare Lokalisation der Metastasen Anwendung. Die Ganzhirnbestrahlung ist die Standardtherapie für Patienten mit  $> 3$  Hirnmetastasen und verlängert das mediane Überleben allgemein von 3 Monate auf 6 Monate und erzielt eine gute Symptomkontrolle. Eine randomisierte Studien, die die alleinige zerebrale Metastasenchirurgie vs. Metastasenresektion gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung miteinander verglich, zeigte eine Verlängerung des medianen Überlebens zugunsten der postoperativen Strahlentherapie. Patienten die eine chirurgische Therapie der Hirnmetastasen erhielten, hatten ein medianes Überleben von 43 Wochen. Im Vergleich dazu, hatten Patienten die nach der Operation zusätzlich eine Ganzhirnbestrahlung erhielten, ein medianes Überleben von 48 Wochen. Des Weiteren konnte durch die postoperative Ganzhirnbestrahlung eine Reduktion der lokalen Metastasenrezidivrate von 70% (nur operierte Patienten) auf 18% (zusätzlich radiotherapierte Patienten) erreicht werden. Patienten mit zerebraler Radiatio nach Operation der Hirnmetastasen hatten ebenfalls eine signifikant verlängerte rezidivfreie Zeit [26]. Das Patientenkollekt, welches die Datengrundlage dieser Arbeit bildet, befindet sich in einem oftmals weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium unter palliativer Zielsetzung, verbunden mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung. Fasst man die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Methode zusammen und zeigt den Effekt durch die Bestrahlungstherapie der Hirnmetastasen in Bezug auf die mediane Überlebenszeit in Monaten, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors für die wichtigsten Tumorlokalisationen: oberer/unterer GIT, Thorax, ableitende Harnweg, Mamma, Haut und CUP-Syndrom, zeigt sich für diese Patienten im Mittel ein Vorteil im kumulativen Überleben von 2,14 Monaten ab Diagnose (3.7.15). Es stellt sich die Frage, ob die Bestrahlungstherapie der Hirnmetastasen gerechtfertigt ist, wenn Patienten unter einer Bestrahlungstherapie zeitiger versterben als Patienten mit gleicher Grunderkrankung ohne Radiatio (Bsp.: Hauptlokalisation: Mamma, CUP-Syndrom). Jedoch erreicht die Bestrahlung der Hirnmetastasen oftmals eine Symptomlinderung, das Tumolvolumen wird verkleinert (1.2.2). Somit können Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen oder fokale Ausfälle reduziert werden. Ebenfalls reduziert die zerebrale Bestrahlung das Risiko für weitere zerebrale Metastasierung[29]. Es ist entscheidend, dass Patienten in einer palliativen Situa-

tion die restliche Lebenszeit aktiv verbringen können. So kann eine Hirnbestrahlung neurologische Ausfälle oder Krampfanfälle bedingt durch Hirnmetastasen reduzieren. Dadurch kann der Patient weiterhin in Kontakt mit seinem Umfeld treten. Unsere erhobenen Daten zeigen, dass durch eine Hirnbestrahlung die mediane Überlebenszeit für ca. 2-4 Monate gesteigert werden kann (Bsp.: Hauptlokalisation: Haut, ableitende Harnwege, GIT). Diese Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen der Studie von T. Phungrassami et al, in welcher für 418 Patienten mit Hirnmetastasen und einer Ganzhirnbestrahlung (3 Gy x 10 Fraktionen) eine mediane Überlebenszeit von 3,9 Monaten postuliert wurde[61]. Auch ist das Fortsetzen einer Bestrahlungstherapie bei palliativer Zielsetzung aus psychologischer Sicht wertvoll. Der Patient hat nicht das Gefühl aufgegeben zu werden. Das Gespräch mit dem medizinischen Fachpersonal oder ggf. Mitpatienten und die psychoonkologische Betreuung helfen dem Patienten, sich mit der Situation auseinander zu setzen. Doch wird auch deutlich, dass der Medizin weiterhin trotz Forschung und Technik, sowie fachlicher Expertise Grenzen gesetzt sind.

Sicher ist die Strahlentherapie eine, für den ohnehin durch seine Krebserkrankung geschwächten Patienten schonende Therapiemöglichkeit. Die Bestrahlung ist schmerzlos und gut verträglich. Lässt jedoch der Zustand des Patienten eine Bestrahlungstherapie zum aktuellen Zeitpunkt nicht zu, kann diese nach Stabilisierung nachgeholt werden, beziehungsweise die Fraktionierung oder die Einzel-/Gesamtdosis wird angepasst. Durch Fortschritt und Technik, speziell in den letzten 2 Jahrzehnten ist gerade in der Bestrahlungsplanung mittels Weiterentwicklung der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie die korrekte Lokalisation des zu bestrahlenden Areals und somit die individuelle Definition der Zielvolumina enorm verbessert worden. So ist die individuelle Therapiegestaltung möglich. Eine gängige Dosierung bei einer Ganzhirnbestrahlung ist 30 Gy in Einzeldosen von je 3 Gy. Bei Patienten mit schlechter Prognose sind stärker hypofraktionierte Regime (z. B. 5x4 Gy in 1 Woche) als äquivalent anzusehen[44]. Höhere Bestrahlungsdosen haben keinen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben oder die lokale Tumorkontrolle. Einzeldosen über 3 Gy können das Risiko der Neurotoxizität deutlich erhöhen[43]. Viele Vorurteile über Bestrahlung, wie "Radioaktive Verseuchung" oder "strahleninduzierte Krebserkrankungen" werden zunehmend mit Hilfe von Organisationen wie die "Deutsche Krebshilfe" und der "Deutschen Krebsgesellschaft" mittels Broschüren oder Informationsmaterial ("Der blaue Ratgeber" Quelle: Krebshilfe.de) richtig gestellt.

Ergänzend wurden Patienten betrachtet, welche trotz Vorhandensein von Hirnmetastasen keiner Hirnbestrahlung zugeführt wurden. Die mediane Überlebenszeit, angegeben in Monaten ab

Zeitpunkt der Diagnose Hirnmetastase(n) wurde in Kaplan-Meier-Diagrammen aufgeführt. Diese sind nach den wichtigsten Hauptlokalisationen des Primärtumors geordnet. Betrachtet wurden folgende Primärlokalisationen: unterer Gastrointestinaltrakt, Thorax, Haut, Mamma, ableitende Harnwege, unbekannt Primärlokalisation. Therapierückzug aufgrund von Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Tod, Wohnortwechsel oder vereinzelt Fälle auswärtiger Bestrahlung sind die häufigsten Gründe, warum Patienten trotz des Vorhandenseins von Hirnmetastasen keiner zerebralen Bestrahlung im Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam zugeführt wurden. Patienten mit Hirnmetastasen und einem Primärtumor im Bereich des unteren Gastrointestinaltrakt, des Thorax und der Haut zeigten ein medianes Überleben von 3 Monaten ab Hirnmetastasierung. Patienten mit einem Tumor im Bereich der ableitenden Harnwege, beziehungsweise der Diagnose CUP-Syndrom hatten ein medianes Überleben von 4 Monaten. Patienten mit einem Mammakarzinom überlebten im Median 6 Monate ab Hirnmetastasen. So zeigen die Daten, dass Patienten mit einem Mammakarzinom und Hirnmetastasen im Median 4 Wochen länger leben, als Patienten die an ihren Hirnmetastasen bestrahlt wurden und im Median nur 5 Monate ab Radiatio überlebten. Ebenso überlebten Patienten mit einem CUP-Syndrom im Median 4 Wochen länger ohne zerebrale Radiatio (4 Monate), als bestrahlte Patienten (3 Monate). 4 Wochen sind bei einer deutlich verminderten Lebenserwartung von 3-4 Monaten eine lange Zeit. Jedoch geben diese Daten keine Auskunft über die Lebensqualität der Patienten mit Hirnmetastasen. In einer prospektiven Studie wurde der Effekt der palliativen Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit Hirnmetastasen auf die Lebensqualität untersucht. Eine Verschlechterung zeigte sich für die Bereiche: Schläfrigkeit, Alopezie und Beinschwäche durch Selbsteinschätzung der Patienten. Kopfschmerzen und Krampfleiden besserten sich nach 3 Monaten etwas. Die initiale Lebensqualität war bei Patienten, welche 3 Monate überlebten im Vergleich zu den Verstorbenen besser[60].

Abbildung 67 stellt die Überlebensfunktion aller betrachteten Patienten ab der Hirnmetastasierung ohne folgende Radiatio dar. Das mediane Überleben liegt bei 3 Monaten ab Zeitpunkt der Diagnose Hirnmetastase(n). Abbildung 68 vergleicht die Überlebensfunktion der an Hirnmetastasen bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten miteinander (3.9.8). Bestrahlte Patienten zeigen ein um 4 Wochen verlängertes medianes Überleben ab Hirnmetastasen (4 Monate) im Vergleich zu nicht bestrahlten Patienten (3 Monate).

So bildet die Strahlentherapie einen wertvollen Zweig der Krebsbehandlung, welche anhaltend Gegenstand aktueller Forschung ist und bleibt. Des Weiteren befinden sich aktuell mehrere Studien in Arbeit, welche die Effektivität der "target therapy" untersuchen: genetisch hergestell-

te monoklonale Antikörper oder “small molecules”, die die gezielte Krebstherapie in Form von Krebsimmuntherapie fördern oder mit konventionellen Therapiemethoden (Chirurgie, Chemo- und Strahlentherapie) kombiniert werden können. Zunehmend gewinnt in den letzten Jahren die stereotaktische Radiochirurgie gegenüber der Ganzhirnbestrahlung an Bedeutung. Es zeigt sich, dass Patienten unter bestimmten Voraussetzungen (< 4 Hirnmetastasen, kleiner als 4 Zentimetern) einen Vorteil im Überleben durch eine stereotaktische Radiochirurgie als durch eine Ganzhirnbestrahlung haben[16]. Des Weiteren zeigt sich in der Literatur bei Patienten mit Hirnmetastasen eine höhere Tumorkontrolle bei einem niedrigen Nebenwirkungsrisiko, zugunsten der stereotaktischen Strahlentherapie gegenüber alleiniger Ganzschädelbestrahlung[14]. Daher bedarf es weiterhin Daten aus prospektiven randomisierten Studien, um zu untersuchen ob die Tumorkontrolle zum Beispiel bei stereotaktischer Radiochirurgie im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung besser ist. Es gibt aktuell wenig Daten zur Toxizität der Gesamtbehandlung, was in weiteren Studien berücksichtigt werden sollte.

## 5 Zusammenfassung

Diese Arbeit präsentiert die Ergebnisse der Dokumentation, welche das Tumorzentrum Potsdam im Zeitraum 1993 bis August 2010 erhoben hat. Berücksichtigt wurden alle dokumentierten Patienten mit einer Malignomerkrankung im Raum Potsdam und Umgebung. Der Hauptteil dieser Arbeit beschäftigt sich mit Patienten, welche im Rahmen ihrer Krebserkrankung Hirnmetastasen gebildet haben und deren zerebrale Bestrahlung. Im betrachteten Zeitraum wurden 64857 Patienten mit einem Karzinom in das Krebsregister aufgenommen, deren Daten detailliert dargestellt und ausgewertet. Das mittlere Alter der betrachteten Patienten lag bei 64 Jahren. 21120 Menschen (32,6%) der Patientengruppe waren zwischen 60 - 69 Jahre alt, davon waren 12662 männlich und 8458 weiblich. Es bestand ein Gesamtverhältnis Männer zu Frauen von 13 : 12, in der 6. Lebensdekade ein Verhältnis Mann zu Frau von 3 : 2. Von 64857 Patienten hatten 3,45% (2238 Patienten) Hirnmetastasen. Karzinome lokalisiert im Thoraxbereich hatten mit 19,5% den größten Anteil an Krebserkrankungen mit Hirnmetastasen, gefolgt vom CUP-Syndrom mit 15,1%, Mammakarzinom mit 3,4%, Harnorgane mit 2,3% und Verdauungsorgane mit 1,2%. Von 2238 Patienten mit Hirnmetastasen wurden 1563 Patienten (69,8%) überwiegend mit einer Gesamtdosis von 30 Gy (10 x 3 Gy) zerebral bestrahlt. 675 Patienten mit Hirnmetastasen ohne Bestrahlungstherapie erhielten in 88 Fällen eine Exstirpation der Hirnmetastase(n), die palliative Chemotherapie wurde mit Topotecan (24 Patienten), intrathekale Gabe von Cytarabin (1 Patient), Thiotepa (1 Patient) und Metothrexat (4 Patienten) durchgeführt. 1 Patient erhielt Temodal, in 95 Fällen wurde CCNU (Lomustin) eingesetzt.

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wird die Überlebenszeit (in Monaten) der Patienten mit und ohne Bestrahlung der Hirnmetastasen ab Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors bei gleicher Lokalisation dargestellt, sowie die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Hirnmetastasen ab Beginn der Ganzhirnbestrahlung. Ergänzend wurden Patienten betrachtet, welche trotz Vorhandensein von Hirnmetastasen keiner Hirnbestrahlung zugeführt wurden. Die mediane Überlebenszeiten, angegeben in Monaten ab Zeitpunkt der Diagnose Hirnmetastase(n) wurde in Kaplan-Meier-Diagrammen aufgeführt. Diese sind nach den wichtigsten Hauptlokalisation des Primärtumors geordnet.

Patienten mit dem Primärtumor im Thorax und Hirnmetastasen wurden zu 69,3% (937 Patienten) bestrahlt. Menschen mit Mammakarzinom wurden in 72,2% (221 Patienten) einer Hirnbestrahlung zugeführt. Wurde der Primärtumor im Gastrointestinaltrakt lokalisiert, erfolgte die Hirnbestrahlung in 69,5% (98 Patienten) der Fälle, in den ableitenden Harnwegen in 66,4% (87 Patienten) und

mit der Diagnose CUP-Syndrom in 74,8% (77 Patienten) der Fälle. Diese Zahlen untermauern den Stellenwert der Bestrahlung in der Therapie der Hirnmetastasen. 675 (30%) Patienten mit Hirnmetastasen wurden nicht bestrahlt, da ihr Zustand eine Radiatio nicht zuließ, der Tod eintrat oder ein alternativer Therapieansatz verfolgt wurde.

Von 7006 dokumentierten Patienten mit einem Tumor im Thoraxbereich traten bei 1364 Patienten (19,5%) Hirnmetastasen auf. Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten ab Diagnose des Primärtumors (T) für zerebral bestrahlte Patienten und 9 Monate ab Diagnose (T) für nicht bestrahlte Patienten. Ab Beginn der Radiatio lag das mediane Überleben bei 3 Monaten. Ebenfalls 3 Monate medianes Überleben ab Hirnmetastasierung zeigten Patienten die trotz Hirnmetastasen bei Primärtumor im Thoraxbereich keine zerebrale Radiatio erhielten.

306 (3,4%) der 8983 Patienten mit einem Mammakarzinom hatten Hirnmetastasen. Die mediane Überlebenszeit für an Hirnmetastasen bestrahlte Patienten lag bei 48 Monaten, für nicht bestrahlte Patienten bei 53 Monaten ab Diagnose (T). Ab Beginn der Radiatio lag das mediane Überleben bei 5 Monaten. Ohne Radiatio 6 Monate ab Hirnmetastasierung.

152 (1,2%) der 12348 Patienten mit einem Tumor im Verdauungstrakt hatten Hirnmetastasen. 37 Patienten hatten den Primärtumor im oberen Gastrointestinaltrakt. Die mediane Überlebenszeit für zerebral bestrahlte Patienten lag bei 11 Monaten, für nicht bestrahlte Patienten bei 7 Monaten ab Diagnose (T). Ab Beginn der Radiatio lag das mediane Überleben bei 3 Monaten. 104 Menschen hatten den Primärtumor im unteren Gastrointestinaltrakt. Das mediane Überleben lag bei bestrahlten Patienten bei 40 Monaten, bei nicht bestrahlten Patienten bei 28 Monaten ab Diagnose (T). 4 Monate medianes Überleben zeigte sich ab Beginn der Strahlentherapie bei der Lokalisation unterer Gastrointestinaltrakt, nur 3 Monate medianes Überleben ab Hirnmetastase ohne Radiatio.

131 (2,3%) der 5666 dokumentierten Patienten mit einem Karzinom der ableitenden Harnwege hatten Hirnmetastasen. Die mediane Überlebenszeit für bestrahlte Patienten lag bei 27 Monaten, für nicht bestrahlte Patienten bei 25 Monaten ab Diagnose (T). Ab Beginn der Ganzhirnbestrahlung, ebenso ab Hirnmetastasierung ohne Radiatio lag das mediane Überleben bei 4 Monaten.

103 (15,1%) der 680 Patienten mit diagnostiziertem CUP-Syndrom wiesen Hirnmetastasen auf. Die mediane Überlebenszeit für zerebral bestrahlte Patienten lag bei nur 4 Monaten, für nicht bestrahlte Patienten bei 6 Monaten ab Diagnose (CUP-Syndrom). Ab Beginn der Radiatio lag das mediane Überleben bei nur 3 Monaten. Ab dem Auftreten von Hirnmetastasen ohne folgende

Ganzhirnbestrahlung zeigte sich ein medianes Überleben von 4 Monaten.

Patienten mit einer Radiatio der Hirnmetastasen weisen ab Diagnose des Primärtumors im Vergleich zu Patienten ohne Radiatio eine um wenige Wochen (4-9 Wochen) verlängerte kumulative Überlebenszeit auf. Für Patienten mit der Diagnose CUP-Syndrom (4 Monate (mit Radiatio) vs. 6 Monate (ohne Radiatio)) und Mammakarzinom (48 Monate (mit Radiatio) vs. 53 Monate (ohne Radiatio)) trifft dieses allerdings nicht zu. Ab Beginn der Hirnbestrahlung ist das mediane Überleben meist auf 3-4 Monate begrenzt. Somit zeigt diese Arbeit, dass sich die Prognose bei Krebspatienten mit dem Auftreten von Hirnmetastasen rapide verschlechtert, Patienten jedoch durch eine Hirnbestrahlung, wenn auch nur gering profitieren. Dieses wird durch eine Verlängerung des kumulativen Überlebens (im Mittel 2,14 Monaten ab Diagnose (T) für die wichtigsten Tumorlokalisationen), sowie durch eine Symptomlinderung mit Reduktion von Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen und fokalen Ausfällen durch Massenreduktion der Metastase(n) (7 auf Seite 20) erreicht. Patienten mit Ganzhirnbestrahlung bei Hirnmetastasen hatten im Vergleich zu nicht zerebral bestrahlten Patienten ab Auftreten von Hirnmetastasen ein im Mittel um 4 Wochen verlängertes medianes Überleben. Die Radiatio ist fester Bestandteil unter anderem in der palliativen Therapie schwerkranker Tumorpatienten. Die weitere Entwicklung und Aufrechterhaltung des Tumorzentrums ist die Grundlage für eine zuverlässige Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle. Die umfassende Dokumentation von Patientendaten im Tumorzentrum, bzw. Krebsregister ist Voraussetzung um Entwicklungen von Tumorerkrankungen, Therapiestrategien und -erfolge, sowie neue Therapiemethoden zu bewerten. In Deutschland wie in kaum einem anderen Land werden belastbare Daten zur Krebserkrankungen mit einem so hohen Erfassungsgrad (bundesweit 90% im Jahr 2010) erhoben. Zu diesem Ergebnis haben die zahlreichen Einzelbemühungen, wie die des Tumorzentrums Potsdam zur Verbesserung der Krebsregistrierung enorm beigetragen. Vergleiche mit anderen regionalen und überregionalen Zentren werden so ermöglicht und die Rückschlüsse helfen dem Patienten die bestmögliche Behandlung aus einem umfangreichen Erfahrungsschatz zu garantieren. So bezieht sich diese Arbeit auf fast 65000 erfasste Patientendaten, speziell auf 2238 Patienten mit Hirnmetastasen und somit auf ein sehr großes Kollektiv, was eine Übersicht über den aktuellen Stand der Bestrahlungstherapie von Hirnmetastasen in Form einer vergleichenden Darstellung darlegt.

## 6 Literaturverzeichnis

### Literatur

- [1] Ute-Susanne Albert, Helmut Altland, Volker Duda, et al. Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 68(03):251–261, 2008.
- [2] Sabrina Astner, Carsten Nieder, Anca-L Grosu, et al. Strahlentherapie intrazerebraler Metastasen. *Der Onkologe*, 14(3):246–254, 2008.
- [3] Mi Kyung Bae, Woo Sik Yu, Go Eun Byun, et al. Prognostic factors for cases with no extracranial metastasis in whom brain metastasis is detected after resection of non-small cell lung cancer. *Lung cancer*, 88(2):195–200, 2015.
- [4] Francesco Bertolini, Andrea Spallanzani, A. Fontana, et al. Brain metastases: an overview. *CNS oncology*, 4(1):37–46, 2015.
- [5] Niranjana Bhandare, Andrew Jackson, Avraham Eisbruch, et al. Radiation therapy and hearing loss. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 76(3):S50–S57, 2010.
- [6] Daniel Binder, Bettina Temmesfeld-Wollbrück, Reinhard Wurm, et al. Hirnmetastasen beim Lungenkarzinom. *Dtsch Med Wochenblatt; 131(4): 165-171*, page 168, 2006.
- [7] Robert Deinsberger. Stereotaktische Radiochirurgie mit dem Linearbeschleuniger. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 4(3):16–20, 2003.
- [8] Robert B. Den and David W. Andrews. Radiotherapy for brain metastases. *Neurosurgery Clinics of North America, Volume 22, Issue 1, Pages 37-44*, 2011.
- [9] Stefan Diederich, Dag Wormanns, and Walter Heindel. Bronchialkarzinom-Screening mit Niedrigdosis-CT Aktueller Stand. *Der Radiologe*, 41(3):256–260, 2001.
- [10] Wolfgang Dörr and Thomas Herrmann. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies treatment-related parameters. *Strahlentherapie und Onkologie*, 178(7):357–362, 2002.
- [11] Igor T Gavrilovic and Jerome B Posner. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Journal of neuro-oncology*, 75(1):5–14, 2005.



- [12] Naamit K Gerber, Yoshiya Yamada, Andreas Rimner, et al. Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with egfr-mutant lung adenocarcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 89(2):322–329, 2014.
- [13] Gerd Goeckenjan, Helmut Sitter, Michael Thomas, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64(S 02):e1–e164, 2010.
- [14] Anca-Ligia Grosu, Horst Juergen Feldmann, Sibylle Stärk, et al. Stereotaktische Strahlentherapie am adaptierten Linearbeschleuniger bei Patienten mit Hirnmetastasen. *Der Nervenarzt*, 72(10):770–781, 2001.
- [15] Angelika Gutenberg, Jan S Gerdes, Klaus Jung, et al. High chromosomal instability in brain metastases of colorectal carcinoma. *Cancer genetics and cytogenetics*, 198(1):47–51, 2010.
- [16] Lia M Halasz, Hajime Uno, Melissa Hughes, et al. Comparative effectiveness of stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from breast or non–small cell lung cancer. *Cancer*, 122(13):2091–100, 2016.
- [17] Thomas Hanke. *Das Bronchialkarzinom am Tumorzentrum Potsdam 1993-98 Bewertung des klinischen Krebsregisters Diagnostik, Therapie, Verlauf und Qualitätssicherung in der Onkologie*. PhD thesis, 2000.
- [18] Gerd Herold. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Eigenverl., 2012.
- [19] Noah Hong, Heon Yoo, Ho Shin Gwak, et al. Outcome of surgical resection of symptomatic cerebral lesions in non-small cell lung cancer patients with multiple brain metastases. *Brain Tumor Research and Treatment*, 1(2):64–70, 2013.
- [20] Dieter Kurt Hossfeld and Christian Wittekind. Metastasen bei unbekanntem Primärtumor: Das CUP-Syndrom. *Dtsch Arztebl*, 102(13):904–907, 2005.
- [21] Karen Huber and Jürgen Dunst. Keine erhöhte Rate an Sekundärmalignomen nach pelviner Radiotherapie. *Strahlentherapie und Onkologie*, 191(4):380, 2015.
- [22] Gabriele Husmann, Peter Kaatsch, and Peter Katalinic. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. *Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.*, 2010.

- [23] Gerd Hübner, Markus Borner, Kai Neben, et al. CUP-Syndrom - Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor Leitlinie. *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.*, 2014.
- [24] Tareq A. Juratli, Matthias Kirsch, and Gabriele Schackert. Hirnmetastasen: Stellenwert der chirurgischen Therapie. *Dtsch Aerzteblatt*; 113(16): A-763 / B-644 / C-636, 2016.
- [25] Peter Kaatsch, Claudia Spix, Stefan Hentschel, et al. Krebs in Deutschland 2009/2010 (9. Ausgabe). *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Krebs in Deutschland 2009/2010 Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.*, 2013.
- [26] Steven N Kalkanis, Douglas Kondziolka, Laurie E Gaspar, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of neuro-oncology*, 96(1):33–43, 2010.
- [27] A Katalinic. Sinkende Mortalität bei steigender Inzidenz beim Mammakarzinom. *Geburts- hilfe und Frauenheilkunde*, 69(03):237–239, 2009.
- [28] Martin Kocher, Hans-Theodor Eich, Robert Semrau, et al. Phase i/ii trial of simultaneous whole-brain irradiation and dose-escalating topotecan for brain metastases. *Strahlentherapie und Onkologie*, 181(1):20–25, 2005.
- [29] Martin Kocher, Riccardo Soffietti, Ufuk Abacioglu, et al. Adjuvant wholebrain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases and results of the eortc 22952-26001 study. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1655 *Journal of Clinical Oncology* 29, no. 2 (January 2011) 134-141., 2011.
- [30] Cécile Le Péchoux, Agnès Laplanche, Corinne Faivre-Finn, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase iii trial (pci99-01, eortc 22003-08004, rtog 0212 and ifct 99-01). *Annals of oncology*, 22(5):1154–1163, 2011.
- [31] Suzanne Lentzsch, Peter Reichardt, Friedrich Weber, et al. Brain metastases in breast cancer: Prognostic factors and management. *European Journal of Cancer Vol. 35*, 1999.

- [32] Michael Leydecker, Cornelia Crämer, and Wolfram Thiel. Leitlinie bei Patienten mit Alkoholproblemen in Arztpraxen. *Abschlussbericht des Modellprojektes Früh-A im Land Brandenburg, Tannenhof Berlin-Brandenburg e.V, Suchtberatung*, 2011.
- [33] Françoise Mornex, Luc Thomas, Peter Mohr, et al. A prospective randomized multicentre phase iii trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma research*, 13(1):97–103, 2003.
- [34] Lars-Olaf Mügge, A Schüler, and Andreas Hochhaus. Therapie von Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. *Der Onkologe*, 17(4):292–307, 2011.
- [35] Carsten Nieder, Sabrina T Astner, Anca-Ligia Grosu, et al. Evaluation of late neurologic adverse events in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Anticancer research*, 27(3B):1701–1704, 2007.
- [36] Naoki Niikura, Jun Liu, Naoki Hayashi, et al. Treatment outcome and prognostic factors for patients with bone-only metastases of breast cancer: a single-institution retrospective analysis. *The Oncologist*, 16(2):155–164, 2011.
- [37] AWMF-Leitlinien Register Nr. 030/028. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage, 2008.
- [38] Leitlinienprogramm Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Kurzversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL, 2017.
- [39] Xenophon Pappas. *Eine retrospektive Studie zur Therapiebewertung der Radiatio bei invasivem Mammakarzinom*. PhD thesis, Universität Tübingen, 2015.
- [40] Susanne Penitzka, Sarah Steinvorth, Simone Sehleier, et al. Erfassung kognitiver Funktionen nach prophylaktischer und therapeutischer Ganzhirnbestrahlung mittels neuropsychologischer Testverfahren. *Strahlentherapie und Onkologie*, 178(5):252–258, 2002.
- [41] Dominik Péusa and Silvia Hoferb. Hirnmetastasen: Prognoseeinschätzung und Therapiestrategien. In *Schweiz Med Forum*, volume 13, pages 593–597, 2013.
- [42] Dirk Rades, Juergen Dunst, and Steven E Schild. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlentherapie und Onkologie*, 184(5):251–255, 2008.

- [43] Dirk Rades, Tiina Haatanen, Steven E Schild, et al. Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases. *Cancer*, 110(6):1345–1350, 2007.
- [44] Dirk Rades, Susanne Kiekebusch, Radka Lohynxka, et al. Reduction of overall treatment time in patients irradiated for more than three brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 69(5):1509–1513, 2007.
- [45] Gernot Rassner. *Dermatologie: Lehrbuch und Atlas:[Online-Zugang+ interaktive Extras, www.studentconsult.de]*. Elsevier, Urban & Fischer, 2007.
- [46] Herbert Renz-Polster, Steffen Krautzig, and Jörg Braun. *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier Health Sciences Germany, 2012.
- [47] Ursus-Nikolaus Riede, Martin Werner, and Nikolaus Freudenberg. *Basiswissen allgemeine und spezielle Pathologie*. Springer-Verlag, 2009.
- [48] Teut Risler and Karl-Wilhelm Kühn. *Facharzt Nephrologie*. Elsevier, Urban&FischerVerlag, 2008.
- [49] Albert Roessner, Ulrich Pfeifer, Hans Konrad Müller-Hermelink, et al. *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie*. A. Roessner, U. Pfeifer, H. K. Müller-Hermelink, 2008 11. Auflage.
- [50] Johannes W Rohen. *Funktionelle Anatomie des Nervensystems: Lehrbuch und Atlas; mit 45 Tabellen*. Schattauer, 1994.
- [51] Sascha I. Rothschild. Das fortgeschrittene Bronchialkarzinom - Was gibt es Neues in der Diagnostik und Therapie. *VASO Journal Das Magazin des Verbandes Schweizerischer Assistenz- und Oberärztinnen und -ärzte "Praxis"104 (14) 745 - 750*, 2015.
- [52] Rolf Sauer. *Strahlentherapie und Onkologie*. Elsevier, Urban&FischerVerlag, 2010.
- [53] Gabriele Schackert, Stephan B Sobottka, A Steinmetz, et al. Current treatment strategies in brain metastases. *Oncology Research and Treatment*, 23(2):98–104, 2000.
- [54] Brigitte Schalhorn and Frank A Giordano. NSCLC im Stadium IIIA-N2: Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung von Vorteil. *Im Focus Onkologie*, 6(18):28–29, 2015.

- [55] Kirsten Schmieder, Ulrich Keilholz, and Stephanie Combs. The interdisciplinary management of brain metastases. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(24):415, 2016.
- [56] Peter Schneider, M Kruschewski, and HJ Buhr. *Thoraxchirurgie: klinische Strategien und perioperatives Management für Allgemeinchirurgen*. Springer-Verlag, 2013.
- [57] Peter Schraube, Ute Spahn, Dieter Oetzel, et al. Effekt der 3D- gegenüber der 2D-Bestrahlungsplanung innerhalb eines konventionellen Therapieschemas fortgeschrittener Bronchialkarzinome. *Strahlentherapie und Onkologie*, 176(1):32–39, 2000.
- [58] Gerlind Souza-Offtermatt, Karl-Hermann Staubach, Peter Sterk, et al. *Intensivkurs Chirurgie*. Elsevier, Urban und Fischer, 2004.
- [59] Hans-Jürgen Staab and Salzburger Symposium. *Hirnmetastasen: eine interdisziplinäre Herausforderung; 35 Tabellen*. Thieme, 1998.
- [60] Diana Steinmann, Christof Schäfer, Birgitt van Oorschot, et al. Effects of radiotherapy for brain metastases on quality of life (qol). *Strahlentherapie und Onkologie*, 185(3):190–197, 2009.
- [61] Hutchia Sriplung Temsak Phungrassami. Radiotherapy for brain metastases in southern thailand: Workload, treatment pattern and survival. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 16, 2015*, 2015.
- [62] Gauri R Varadhachary, James L Abbruzzese, and Renato Lenzi. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer*, 100(9):1776–1785, 2004.
- [63] Michael Weller. Therapeutische Ansätze bei Hirnmetastasen (Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 46). *Im Focus Onkologie*, 12:57–60, 2005.
- [64] Michael Weller. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. *AWMF-Registernummer: 030/060*, 2015.
- [65] Martin Wolf, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, et al. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). *Leitlinie der DGHO*, 2012.
- [66] Perpetua Wolf. *Überlebenszeit und Einflußfaktoren auf das Überleben bei Patienten mit zerebralen Metastasen nach Behandlung mit Stereotaktischer Bestrahlung alleine vs. Ste-*

*reotaktischer Bestrahlung in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung.* PhD thesis, München, Ludwig-Maximilians-Universität, Diss., 2010.

## **Eidesstattliche Versicherung**

“Ich, Fabian Sprenger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Retrospektive Analyse von Patienten mit Hirnmetastasen, Bestrahlungstherapie im Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam” selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer un- wahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und be- wusst.“

Datum

Unterschrift

## **7 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **8 Danksagung:**

Meinen Dank gilt den Ärztinnen und Ärzten des Klinikums Ernst von Bergmann Potsdam, speziell der Klinik für Strahlentherapie und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Tumorzentrums Potsdam, für die Unterstützung bei dieser Arbeit. Besonderen Dank gebührt Frau Priv. Doz. Dr. K. Koch als Vorsitzende des Tumorzentrums Potsdam für Ihre fachliche und inhaltliche Betreuung. Frau Dr. D. Niepmann danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Meinen Eltern, Geschwistern und meiner Freundin danke ich sehr, für ihre Motivation und Rücksichtnahme.

# Abbildungsverzeichnis

1	Homunculus [50] . . . . .	10
2	Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) - Angaben in Prozent, Stand 13.12.2013 Quelle: [22] . . . . .	16
3	Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010 Quelle: [22] . . . . .	16
4	Mögliche Röntgenbefunde beim Bronchialkarzinom Quelle: [46] . . . . .	17
5	cMRT einer Patientin mit Bronchialkarzinom [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Radiologie] . . . . .	18
6	zerebrales MRT [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Radiologie] . . . . .	20
7	cMRT einer 42j. Patientin mit einem Mamma-Ca und Hirnmetastasen vor / nach Radiatio mit 30Gy (Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Radiologie) . . . . .	20
8	Beispiel einer Bestrahlungsplanung Ganzhirnbestrahlung Quelle Klinikum Ernst v. Bergmann Strahlentherapie . . . . .	25
9	Beispiel einer Ganzhirnbestrahlung mit integriertem Boost . . . . .	26
10	Siemens Linearbeschleuniger ONCOR Avantgarde [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann, Abteilung: Strahlentherapie] . . . . .	27
11	CT zur Bestrahlungsplanung bei kranieller Bestrahlung Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Strahlentherapie . . . . .	30
12	Bestrahlungsplanung Planungs-CT Quelle: Klinikum E.v.B. Strahlentherapie . . . . .	31
13	Bestrahlungsplanung Maske Quelle: Klinikum E.v.B. Strahlentherapie . . . . .	32
14	Bestrahlung Hirnmetastase Quelle: Klinikum E.v.B. Strahlentherapie . . . . .	33
15	initales cMRT eines Patienten mit Zungen-Ca[Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Strahlentherapie] . . . . .	34
16	cMRT als Verlaufskontrolle eines Patienten mit Zungen-Ca [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Strahlentherapie] . . . . .	34
17	MRT nach 8 Monaten eines Patienten mit Zungen-Ca [Quelle: Klinikum Ernst von Bergmann Strahlentherapie] . . . . .	35
19	Geschlechtsverteilung Patientenkollektiv . . . . .	40
18	Hirnmetastasen pro Diagnosejahr . . . . .	41
20	Geschlechtsverteilung nach Patientenalter . . . . .	42

21	Anteil zerebral metastasierte Karzinome an allen registrierten Karzinomen . . . . .	42
22	Hauptlokalisation Primärtumor / Hirnmetastasen . . . . .	44
23	Primärlokalisation Thoraxkarzinom nach UICC-Stadium . . . . .	46
24	Primärlokalisation Mamma-Karzinom nach UICC-Stadium . . . . .	47
25	Primärlokalisation ableitende Harnwege . . . . .	48
26	Primärlokalisation Haut nach UICC-Klassifikation . . . . .	49
27	Primärlokalisation Unterer-GIT nach UICC-Klassifikation . . . . .	50
28	Verteilung Primärlokalisation mit- / ohne Hirnbestrahlung . . . . .	54
29	Verteilung der Gesamtbestrahlungsdosis . . . . .	55
30	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Kopf-Hals (Überleben ab T-Diagnose) .	57
31	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation oberer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	58
32	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation unterer Gastrointestinaltrakt (Überle- ben ab T-Diagnose) . . . . .	59
33	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Leber-Galle-Pankreas (Überleben ab T- Diagnose) . . . . .	60
34	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Thorax (Überleben ab T-Diagnose) . . .	61
35	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Haut (Überleben ab T-Diagnose) . . . .	62
36	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Mamma (Überleben ab T-Diagnose) . .	63
37	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Cervix Uteri (Überleben ab T-Diagnose)	64
38	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Corpus Uteri (Überleben ab T-Diagnose)	65
39	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Ovar (Überleben ab T-Diagnose) . . . .	66
40	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Prostata (Überleben ab T-Diagnose) . .	67
41	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Hoden (Überleben ab T-Diagnose) . . .	68
42	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation ableitende Harnwege (Überleben ab T- Diagnose) . . . . .	69
43	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Schilddrüse (Überleben ab T-Diagnose)	70
44	Überlebensfunktion CUP-Syndrom (Überleben ab CUP-Diagnose) . . . . .	71
45	Überlebensfunktion der Hauptlokalisation Kopf-Hals (Überleben ab Bestrahlungs- beginn) . . . . .	73
46	Überlebensfunktion Hauptlokalisation oberer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	74

47	Überlebensfunktion Hauptlokalisation unterer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	75
48	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Leber Galle Pankreas (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	76
49	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Thorax (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) .	77
50	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Haut (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . .	78
51	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Mamma (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)	79
52	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Cervix Uteri (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	80
53	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Corpus Uteri (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	81
54	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Ovar (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . .	82
55	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Prostata (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)	83
56	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Hoden (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) .	84
57	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Ableitende Harnwege (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	85
58	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Schilddrüse (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	86
59	Überlebensfunktion CUP-Syndrom (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	87
60	Überlebensfunktion unterer GIT ab Hirnmetastase ohne Radiatio . . . . .	89
61	Überlebensfunktion Thorax ab Hirnmetastase ohne Radiatio . . . . .	90
62	Überlebensfunktion Haut ab Hirnmetastase ohne Radiatio . . . . .	91
63	Überlebensfunktion Mamma ab Hirnmetastase ohne Radiatio . . . . .	92
64	Überlebensfunktion ableit. Harnwege ab Hirnmetastase ohne Radiatio . . . . .	93
65	Überlebensfunktion unbekannter Primärtumor ab Hirnmetastase ohne Radiatio . .	94
66	Überlebensfunktion aller Patienten ab Hirnmetastase ohne Radiatio . . . . .	95
67	Überlebensfunktion aller Patienten ab Hirnmetastase ohne / mit Radiatio . . . . .	96

## Tabellenverzeichnis

1	Karnofsky Index = Leistungsindex des Patienten Quelle:[18] . . . . .	14
2	Erkrankungsjahr Hirnmetastasen . . . . .	39
3	Verteilung Primärlokalisierung mit / ohne Hirnmetastasen . . . . .	43
4	Primärlokalisierung Thorax nach UICC-Klassifikation . . . . .	46
5	Primärlokalisierung Mamma nach UICC-Klassifikation . . . . .	47
6	Primärlokalisierung ableitende Harnwege nach UICC-Klassifikation . . . . .	48
7	Primärlokalisierung Haut nach UICC-Klassifikation . . . . .	49
8	Primärlokalisierung Unterer Gastrointestinaltrakt nach UICC-Klassifikation . . . . .	50
9	Primärlokalisierung mit- /ohne Hirnbestrahlung . . . . .	51
10	Übersicht Chemotherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen ohne Ganzhirnbestrahlung . . . . .	53
11	Hauptlokalisierung Kopf-Hals (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	57
12	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Kopf-Hals (in Monaten) . . . . .	57
13	Hauptlokalisierung oberer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	58
14	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung oberer GIT (in Monaten) . . . . .	58
15	Hauptlokalisierung unterer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	59
16	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung unterer GIT (in Monaten) . . . . .	59
17	Hauptlokalisierung Leber-Galle-Pankreas (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	60
18	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Leber-Galle-Pankreas (in Monaten) . . . . .	60
19	Hauptlokalisierung Thorax (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	61
20	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Thorax (in Monaten) . . . . .	61
21	Hauptlokalisierung Haut (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	62
22	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Haut (in Monaten) . . . . .	62
23	Hauptlokalisierung Mamma (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	63
24	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Mamma (in Monaten) . . . . .	63
25	Hauptlokalisierung Cervix Uteri (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	64
26	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Cervix Uteri (in Monaten) . . . . .	64
27	Hauptlokalisierung Corpus Uteri (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	65
28	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Corpus Uteri (in Monaten) . . . . .	65
29	Hauptlokalisierung Ovar (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	66
30	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisierung Ovar (in Monaten) . . . . .	66

31	Hauptlokalisation Prostata (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	67
32	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Prostata (in Monaten) . . . . .	67
33	Hauptlokalisation Hoden (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	68
34	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Hoden (in Monaten) . . . . .	68
35	Hauptlokalisation ableitende Harnwege (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	69
36	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation ableitende Harnwege (in Monaten) . . . . .	69
37	Hauptlokalisation Schilddrüse (Überleben ab T-Diagnose) . . . . .	70
38	unbekannte Primärlokalisation (Überleben ab CUP-Diagnose) . . . . .	71
39	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation CUP-Syndrom (in Monaten) . . . . .	71
40	Vergleich der medianen Überlebenszeit (Ülz.) in Monaten mit/ohne Radiatio aus- gewählter Tumorlokalisationen . . . . .	72
41	Kopf-Hals (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	73
42	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Kopf-Hals ab Beginn Radiatio (in Mo- naten) . . . . .	73
43	oberer Gastrointestinaltrakt (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	74
44	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation oberer GIT ab Beginn Radiatio (in Mo- naten) . . . . .	74
45	unterer Gastrointestinaltrakt . . . . .	75
46	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation unterer GIT ab Beginn Radiatio (in Mo- naten) . . . . .	75
47	Leber Galle Pankreas . . . . .	76
48	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Leber Galle Pankreas ab Beginn Radia- tio (in Monaten) . . . . .	76
49	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Thorax (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) .	77
50	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Thorax ab Beginn Radiatio (in Monaten)	77
51	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Haut (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . .	78
52	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Haut ab Beginn Radiatio (in Monaten) .	78
53	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Mamma (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)	79
54	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Mamma ab Beginn Radiatio (in Monaten)	79
55	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Cervix Uteri (Überleben ab Bestrahlungs- beginn) . . . . .	80

56	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Corpus Uteri (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	81
57	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Corpus Uteri ab Beginn Radiatio (in Monaten) . . . . .	81
58	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Ovar (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . .	82
59	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Ovar ab Beginn Radiatio (in Monaten) .	82
60	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Prostata (Überleben ab Bestrahlungsbeginn)	83
61	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Prostata ab Beginn Radiatio (in Monaten)	83
62	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Hoden (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) .	84
63	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Ableitende Harnwege (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	85
64	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Ableitende Harnwege ab Beginn Radiatio (in Monaten) . . . . .	85
65	Überlebensfunktion Hauptlokalisation Schilddrüse (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	86
66	Überlebensfunktion Hauptlokalisation CUP-Syndrom (Überleben ab Bestrahlungsbeginn) . . . . .	87
67	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation CUP-Syndrom ab Beginn Radiatio (in Monaten) . . . . .	87
68	unterer GIT . . . . .	89
69	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation unterer GIT ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten) . . . . .	89
70	Thorax . . . . .	90
71	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Thorax ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten) . . . . .	90
72	Haut . . . . .	91
73	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Haut ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten) . . . . .	91
74	Mamma . . . . .	92
75	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation Mamma ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten) . . . . .	92
76	ableit. Harnwege . . . . .	93

77	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation ableit. Harnwege ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten) . . . . .	93
78	unbek. Primärlok. . . . .	94
79	mediane Überlebenszeit Hauptlokalisation unbek. Primärlok. ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten) . . . . .	94
80	“alle” ohne Radiatio . . . . .	95
81	mediane Überlebenszeit “alle” ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten) . . .	95
82	“alle” ohne / mit Radiatio . . . . .	96
83	mediane Überlebenszeit “alle” ab Hirnmetastase ohne Radiatio (in Monaten) . . .	96